

ASCO 2013:
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ
РАК
С. 3

ASCO 2013:
МЕЛАНОМА
С. 7

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ
ОПУХОЛЕВАЯ ДНК
С. 12

ФИНАНСОВАЯ
ТОКСИЧНОСТЬ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ТЕРАПИИ
С. 17

В РОССИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАН
КРИЗОТИНИБ
С. 19



R U S S C O

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 6 • 2013

ПРИВЕТСТВУЕМ УЧАСТНИКОВ КОНФЕРЕНЦИИ RUSSCO В СОЧИ!



**28-30
ИЮНЯ**
Сочи,
гостиница
«Парус»

ЛУЧШЕЕ
ПО МАТЕРИАЛАМ
МЕЖДУНАРОДНЫХ
СИМПОЗИУМОВ
И КОНГРЕССОВ
2013



Организаторы:
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

В Сочи начинается уникальная конференция Общества онкологов-химиотерапевтов «Лучшее по материалам международных симпозиумов и конгрессов 2013». Ее организаторы поставили амбициозную задачу – объединить в рамках одного мероприятия сразу несколько международных симпозиумов и конгрессов. За 2,5 дня лекторы должны будут обобщить события первой половины 2013 года, такие мероприятия как ASCO Annual Meeting (Чикаго), ASCO-GI (Сан-Франциско),

ASCO-GU (Орландо), TAT 2013 (Париж), IMPAKT Breast Cancer Conference (Брюссель), European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology 2013 (Лугано), 13th EAPC Congress (Прага), Head and Neck Cancer 2013 – ICHNO (Барселона) и других.

Кроме того, в рамках конференции пройдет 3 сателлитных симпозиума, на которых фармацевтические компании расскажут о своих достижениях последнего года.

Несмотря на насыщенную про-

грамму, участники найдут время, чтобы отдохнуть – гостиница «Парус», в которой проводится конференция, находится прямо на берегу Черного моря и имеет собственный пляж. Общество онкологов-химиотерапевтов желает плодотворной работы и хорошего отдыха, а этот номер газеты поможет узнать больше о некоторых последних достижениях и событиях в онкологии первой половины 2013 года.

ASCO и Общество онкологов-химиотерапевтов провели образовательный курс ICTW в России

Международный образовательный курс по организации клинических исследований (ICTW) проводится Американским обществом клинической онкологии (ASCO) при участии национальных обществ в различных странах. В России и СНГ курс проводился впервые, в Санкт-Петербурге, 14-16 июня.

Партнером ASCO на этом мероприятии выступало Общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO): совместно велась работа над программой, отбор участников, обсуждение целей и задач. ICTW-Россия отличался от мероприятий в других странах. Он был более продолжительный (три дня вместо двух), с интенсивной программой и приглашением 22 членов научного комитета и лекторов из России, Европы и США, организацией специальных практических занятий, на которых участники представляли протоколы своих будущих исследований, а председатели рабочих групп и биостатистики помогали найти лучший вариант дизайна. Более того, благодаря гранту RUSSCO, все участники были освобождены от регистра-

ционного взноса, который в среднем составляет 200\$, организовано питание, видеозапись лекций (в ближайшем времени появится на сайте www.rosoncweb.ru), синхронный перевод; иногородним участникам были предоставлены гостиница и трансфер до мероприятия.

География курса включала такие города, как Москва, Санкт-Петербург, Казань, Обнинск, Н.Новгород, Челябинск, Архангельск, Орел, Саратов, Ярославль, Ростов-на-Дону. Один участник был даже из Словении. Участники были подготовлены и удивили научный комитет качеством задаваемых вопросов, активностью, интересными протоколами исследований. Несмотря на выходные дни, работа велась с утра до вечера. По итогам курса участниками были составлены синопсисы будущих исследований, название которых приведены на стр. 18.

По мнению организаторов, мероприятие соответствовало поставленным целям. Общество онкологов-химиотерапевтов рассмотрит возможность проведения подобных курсов в России в будущем.



Международный образовательный курс по организации клинических исследований (ICTW)

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Москва, 12-14 ноября 2013

открыт прием тезисов докладов на устные и постерные сессии до 1 сентября

www.rosoncweb.ru

ASCO 2013: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Перевод подготовил к.м.н. И.В. Самойленко (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва)

Динамическое наблюдение с использованием КТ и уровня РЭА в течение 3-5 лет для выявления рецидива рака прямой или толстой кишки: рандомизированное контролируемое исследование группы FACS¹

David Mant et al. Effect of 3-5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: FACS randomized controlled trial. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3500)

Введение

Тщательное длительное наблюдение за больными после хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей толстой и прямой кишки – широко распространенная практика, однако ни реальная польза, ни оптимальные методы наблюдения не были определены.

Методы

В 39 лечебных учреждениях Великобритании было проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение роли отдельных методов наблюдения. В исследовании сравни-

вали минимальный объем наблюдения (т.е. только однократная КТ через 12-18 мес) с определением уровня РЭА каждые 3-6 мес., а также с более интенсивным наблюдением (КТ грудной, брюшной полости и малого таза каждые 6-12 мес.). В исследование было включено 1202 больных, период наблюдения составил 3-5 лет (в среднем 3,7 года).

Результаты

Доля больных, подвергнутых радикальной операции, у которых был зарегистрирован рецидив болезни, оказалась ниже, чем предполагалось (в целом 6,0%). Однако в группе интенсивного

наблюдения эта доля оказалась почти в 3 раза выше, чем в группе минимального наблюдения (p=0,019). Скорректированные шансы наступления рецидива составили 2,7 при использовании только уровня РЭА (p=0,035) и 3,4 при использовании только КТ (p=0,007). Абсолютные различия в частоте выявления рецидива между подгруппами интенсивного и минимального наблюдения составили 4,3-5,7% (5,8-8,0% в популяции per protocol). Дополнительной пользы от комбинирования двух методов наблюдения (уровень РЭА и КТ) не было обнаружено (скорректированные шансы выявления рецидива

для КТ+РЭА составили 2,9). При проведении сравнения двух методов наблюдения абсолютные различия в частоте выявления рецидивов после радикальных операций составили 1,4% для РЭА (p=0,28) и 2,8% для КТ (p=0,04). Статистических различий в отношении как частоты всех смертельных случаев, так и летальных исходов, связанных с колоректальным раком, между группами минимального и интенсивного наблюдения выявлено не было.

Выводы

Как регулярное проведение КТ, так и регулярное определение уровня

РЭА статистически значимо повышают частоту выявления рецидива после радикальных операций по сравнению с минимальной программой наблюдения. Не выявлено преимуществ от одномоментного определения уровня РЭА и проведения КТ. К настоящему моменту нет различий в показателях летальности между двумя группами наблюдения. Определение уровня РЭА в сочетании с однократной КТ через 12-18 мес., судя по всему, имеет лучшее соотношение эффективности/стоимость.

¹ FACS – Follow up after colorectal surgery (наблюдение после операций на толстой и прямой кишке)

Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование III фазы внутривенного препарата кальция/магния (CaMg) для профилактики оксалиплатин-индуцированной сенсорной нейротоксичности (СНТ), N08CB: Альянс для проведения клинических исследований в онкологии

Charles L. Loprinzi et al. Phase III randomized, placebo (PL)-controlled, double-blind study of intravenous calcium/magnesium (CaMg) to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT), N08CB: An alliance for clinical trials in oncology study. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3501)

Введение

Накопительный нейротоксический эффект часто приводит к досрочному прекращению лечения с включением оксалиплатина. В относительно небольшом досрочно завершеном рандомизированном исследовании внутривенное введение CaMg было связано со снижением частоты оксалиплатин-индуцированной СНТ (Grothey, JCO, 2011). Исследование N08CB было спланировано для окончательной проверки гипотезы о том, что внутривенное введение CaMg статистически достоверно уменьшает частоту кумулятивной оксалиплатин-индуцированной СНТ.

Методы

В исследование было включено 353 больных раком ободочной кишки, которые получали адьювантную химиотерапию по схеме FOLFOX. Больных рандомизи-

ровали на 3 группы: 1) в/в введение CaMg (1 г кальция глюконата и 1 г магния сульфата) перед и после введения оксалиплатина; 2) плацебо до и после введения оксалиплатина; 3) в/в введение CaMg до и плацебо после введения оксалиплатина. Основным исследуемым показателем была кумулятивная СНТ, которую несколько раз оценивали при помощи шкалы чувствительности опросника EORTC QLQ-CIPN20.

Другими исследуемыми показателями были показатели нейротоксичности согласно шкалам CTCAE 4.0 и специальной шкалы для оксалиплатина. После каждого введения оксалиплатина в течение 5 дней собирали информацию об острой нейропатии. Для сравнения в дальнейшем использовали показатель площади под кривой (AUC) всех измерений по шкале чувствительности после каждого цикла. Лечебные

режимы сравнивали с плацебо при помощи критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони 2,5% на множественность сравнений.

Результаты

Введение не приводит к снижению частоты или выраженности СНТ. Результаты суммированы в таблице. Кроме того, не было выявлено существенных различий между группами в отношении количества циклов оксалиплатина или

частоты прекращения терапии. Также между группами не было выявлено существенных различий в показателях, характеризующих острую нейротоксичность, а также в общей частоте побочных эффектов.

Выводы

В данном исследовании не был продемонстрирован защитный эффект внутривенного введения CaMg для профилактики оксалиплатин-индуцированной нейропатии.

Группа/показатель	CaMg/ CaMg (n=118)	CaMg/ Плацебо (n=116)	Плацебо/ Плацебо (n=119)	Значение P CaMg/CaMg vs Плацебо / Плацебо	Значение P CaMg/Плацебо vs Плацебо/Плацебо
Основной исследуемый показатель: Шкала чувствительности CIPN-20, средняя AUC (С.О.) (более высокие показатели - лучше)	89,2 (8,5)	87,1 (9,9)	88,3 (9,7)	0,727	0,292
Медиана времени (дни) до наступления СНТ 2 степени по CTCAE	171	171	173	0,748	0,848
Медиана времени (дни) до наступления СНТ 2 степени по специфической для оксалиплатина шкале	140	139	148	0,953	0,942

Поддерживающая терапия капецитабином и бевацизумабом по сравнению с наблюдением после индукционной химиотерапии в сочетании с бевацизумабом у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР): исследование III фазы CAIRO3 Голландской группы по изучению колоректального рака (DCCG)

Miriam Koopman et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3502)

Введение

Оптимальная длительность химиотерапии и лечения бевацизумабом при мКРР не очень точно определена. В исследовании CAIRO3 изучали эффективность поддерживающей терапии капецитабином в сочетании с бевацизумабом по сравнению с наблюдением у больных мКРР, у которых не было выявлено прогрессирования в ходе индукционной терапии капецитабином, оксалиплатином и бевацизумабом (CAPOX-B).

Методы

В исследование включали больных, ранее не получавших лечения по поводу мКРР, с общим состоянием 0-1,

у которых наблюдалась стабилизация заболевания или улучшение после 6 циклов CAPOX-B, у которых не было показаний к метастазэктомии, и у которых было возможно продолжение терапии оксалиплатином. Больных рандомизировали на две группы, в одной из которых проводили только наблюдение (группа А), а в другой – поддерживающую терапию капецитабином 625 мг/м² 2 раза в сутки длительно и бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 3 недели (группа В). Все пациенты с момента наступления первого прогрессирования заболевания (ВБП1) получали лечение по схеме CAPOX-B до наступления второго прогрессирования (ВБП2, основ-

ной исследуемый показатель). Для больных, которые не могли получать CAPOX-B после наступления ВБП1, ВБП2 считалась равной ВБП1. Вторичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ) и время до второго прогрессирования (ВДП2), которое определяли как время до прогрессирования или смерти на фоне любой терапии после наступления ВБП1. Все конечные точки рассчитывали от момента рандомизации.

Результаты

Всего было рандомизировано 558 больных. Медиана времени наблюдения составила 33 мес. Медиана ко-

личества поддерживающих циклов в группе В составила 9 мес. (диапазон 1-54). Медиана ВБП1 в группе А по сравнению с группой В составила 4,1 мес. по сравнению с 7,4 мес. (ОР = 0,44; 95% ДИ от 0,37 до 0,54, p<0,0001). После наступления ВБП1 в группе А 72% больных получили CAPOX-B в группе А и 44% в группе В. Медиана ВБП2 составила 10,4 мес. по сравнению с 10,4 мес. (ОР = 0,86, 95% ДИ 0,7-1,04, p=0,12). Медиана ВДП2 в группе А и В составила 11,5 мес. по сравнению 15,4 мес. (ОР = 0,58, 95% ДИ 0,48-0,72, p<0,0001), и медиана ОВ составила 17,9 мес. по сравнению с 21,7 мес. ОР = 0,77, 95% ДИ 0,62-0,96, p=0,02) соответственно.

Выводы

Поддерживающая терапия комбинацией капецитабина и бевацизумаба не оказывает статистически значимого влияния на ВБП2, что может быть с более низкой долей пациентов в группе В, которые получали CAPOX-B после наступления ВБП1. Поддерживающая терапия статистически значимо увеличивает ВБП1, ВДП2, ОВ. Данные свидетельствуют в пользу применения комбинации бевацизумаба и капецитабина до наступления прогрессирования или непереносимой токсичности. Обновленные результаты исследования будут представлены.

Продолжение по сравнению с прекращением терапии бевацизумабом после первой линии химиотерапии с бевацизумабом у больных метастатическим колоректальным раком: рандомизированное исследование III фазы по доказательству не меньшей эффективности (SAKK 41/06)

Dieter Koeberle et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3503)

Введение

Химиотерапия в комбинации с бевацизумабом является стандартом первой линии лечения больных метастатическим колоректальным раком. Авторы изучили вопрос о том, равнозначно ли продолжить или прекратить терапию бевацизумабом после прекращения химиотерапии первой линии.

Методы

В открытом многоцентровом исследовании III фазы, проведенном в Швейцарии, больных нерезектабельным метастатическим раком толстой или прямой кишки без прогресси-

рования заболевания после 4-6 месяцев стандартной химиотерапии первой линии в комбинации с бевацизумабом рандомизировали в соотношении 1:1 на две группы, в одной из которых продолжали лечение бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые 3 нед), а в другой не проводили никакого лечения. КТ проводили каждые 6 недель после рандомизации и до наступления прогрессирования. Первичной конечной точкой было время до прогрессирования (ВДП). Порог не меньшей эффективности был установлен как отношение рисков (ОР) 0,727. Этот показатель позволял об-

наружить различия в ВДП в 6 недель или менее при одностороннем уровне значимости 10% и статистической мощности 85%.

Результаты

В популяцию per protocol вошли 262 больных. Медиана времени наблюдения составила 28,6 мес. (диапазон 0,6 – 54,9 мес.). Медиана ВДП составила 17,9 нед. (95% ДИ 13,3 – 23,4 нед) в группе больных, продолжавших лечение бевацизумабом, и 12,6 нед. (95% ДИ 12,0 – 16,4 нед.) в группе больных, в которых проводилось только наблюдение; ОР составило

0,72 (95% ДИ 0,56 – 0,92). Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, которые определяли с момента начала химиотерапии первой линии, составила 9,5 мес. и 24,9 мес. в группе продленной терапии бевацизумабом и 8,5 мес. (ОР = 0,73 (95% ДИ 0,57 – 0,94)) и 22,8 мес. (ОР = 0,87 (95% ДИ 0,64 – 1,18)) в группе, больных прекративших лечение бевацизумабом после химиотерапии. Медиана времени до начала терапии 2-й линии составила 5,9 мес. в группе продленной терапии бевацизумабом и 4,8 мес. в группе прекратившей терапию бевацизумабом. Не-

желательные явления 3-4 степени тяжести в группе продленной терапии бевацизумабом встречались нечасто.

Выводы

В исследовании не удалось продемонстрировать не меньшую эффективность прекращения терапии и ее продолжения. Сравнение 95% ДИ ОР для ВДП свидетельствует в пользу продолжения лечения бевацизумабом после прекращения химиотерапии 1-й линии. Медиана различий между ВДП, а также временем от рандомизации и началом второй линии лечения была немного меньше 6 нед.

Рандомизированное исследование эффективности химиотерапии в сравнении с комбинацией химиотерапии и цетуксимаба у больных операбельным метастатическим колоректальным раком без мутации в гене k-RAS. Новое исследование EPOC

John Neil Primrose et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3504)

Введение

Хирургическое удаление метастазов колоректального рака с или без проведения неоадьювантной химиотерапии в настоящее время является стандартом лечения. В исследовании EPOC (Nordlinger et al, *Lancet* 2008), в котором проводилась рандомизация на группу только хирургического лечения и хирургического лечения в комбинации с химиотерапией, было показано увеличение 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВВП) на 7,3% (с 28,1%

до 35,4%). Логическим продолжением исследования EPOC стало Новое исследование EPOC, в котором изучалась роль цетуксимаба, антитела к EGFR, в качестве дополнения к стандартной химиотерапии у больных с резектабельными метастазами колоректального рака в печени.

Методы

В период с февраля 2007 по ноябрь 2012 в Новом исследовании EPOC были рандомизированы 272 больных. Критериями включения были отсутствие му-

таций в гене K-RAS, резектабельные метастазы в печени и возможность проведения химиотерапии и операции. В исследование также включали больных с первичной опухолью in situ, а также тех, кому требовалось проведение короткого курса лучевой терапии. Больных рандомизировали на две группы, в одной из которых проводили лечение фторпиримидинами + оксалиплатином, в другой – теми же препаратами в комбинации с цетуксимабом в течение 12 недель до операции и 12 недель после операции.

Больные, которые получали в адьювантном режиме оксалиплатин, могли также получить и иринотекан и 5-фторурацил.

Результаты

В соответствии с рекомендациями Независимого комитета по мониторингу данных от 19.11.2012 Новое исследование EPOC было остановлено, поскольку был достигнут предопределенный протоколом критерий нецелесообразности дальнейшего его проведения. При 45,3% (96/212) ожидаемых событий выживаемость без прогрес-

сирования была статистически значимо хуже в группе цетуксимаба (14,8 по сравнению с 24,2 мес., ОР (95% ДИ) 1,50037 (1,000707 – 2,249517) $p < 0,043$).

Выводы

Хотя представленные данные недостаточно зрелые, наступление большего количества событий вряд ли повлияет на результат. У больных с резектабельными метастазами колоректального рака в печень и отсутствием мутации в гене K-RAS добавление цетуксимаба к химиотерапии не дает преимуществ.

FOLFOXIRI/бевацизумаб (БЕВ) по сравнению с FOLFIRI/БЕВ в качестве первой линии лечения нерезектабельного метастатического колоректального рака (мКРР): результаты исследования III фазы TRIBE исследовательской группы GONO

Alfredo Falcone et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3505)

Введение

Дублеты химиопрепаратов в комбинации с БЕВ являются стандартом первой линии лечения мКРР. Применение FOLFOXIRI демонстрирует лучшую частоту ответов на лечение (ЧО), выживаемость без прогрессирования (ВВП) и общую выживаемость (ОВ) в сравнении с FOLFIRI. В исследовании II фазы FOLFOXIRI/БЕВ были продемонстрированы многообещающие данные по эффективности лечения и контролируемые побочные эффекты. Цель исследования TRIBE состояла в том, чтобы продемонстрировать преимущество FOLFOXIRI над FOLFIRI в условиях, когда к химиотерапии (ХТ) присоединяется БЕВ.

Методы

Критериями включения были измеряемые нерезектабельные проявления мКРР, возраст 18-75 лет, отсутствие какой-либо ХТ по поводу мКРР в анамнезе. Больных рандомизировали на 2 группы, в одной из которых проводили терапию FOLFOX/БЕВ (группа А), в другой - FOLFOXIRI/БЕВ (группа В). В обеих группах проводили максимум 12 циклов терапии, далее больных переводили на 5ФУ/БЕВ, которые больные получали до наступления прогрессирования. Первичной конечной точкой была ВВП.

Результаты

С июля 2008 по май 2011 было рандомизировано 508 больных. В

группах (группа А/В) характеристики пациентов были следующими: медиана возраста 60/61, общее состояние по шкале ECOG 1-2 11%/10%; синхронное метастазирование 81%/79%, множественность поражения 74%/70%, только печеночные метастазы 18%/23%, предшествующая адьювантная терапия (АДТ) 12%/12%. При медиане периода наблюдения 26,6 мес., прогрессирование было зарегистрировано у 424 больных, смерть – 244 больных. Медиана ВВП и ОВ в популяции intention to treat (ITT) составили 10,9 мес. и 30,9 мес. Лечение по схеме FOLFOXIRI/БЕВ статистически значимо улучшало ВВП (медиана 9,7

мес. против 12,2 мес., ОР = 0,73 (0,60-0,88), $p < 0,0012$). Подгрупповой анализ, основанный на факторах стратификации (общее состояние, удаление первичной опухоли, показатель Kohne) не выявил какой-либо связи между эффектом лечения и анализируемыми факторами. Тенденция к более выраженному эффекту FOLFOXIRI/БЕВ была отмечена в подгруппе больных, ранее не получавших адьювантной терапии (ОР 0,68 (0,55 – 0,83)) по сравнению с теми, кто ее ранее получал (ОР = 1,18 (0,67 – 2,08)) для взаимодействия = 0,071). Частота ответов на лечение (RECIST) также была статистически значимо лучше в группе FOLFOXIRI/

БЕВ по сравнению с FOLFOX/БЕВ (53% по сравнению с 65%, $p = 0,006$). Лечение по схеме FOLFOXIRI/БЕВ не приводило к большей частоте R0-резекций как в популяции ITT (12% по сравнению с 15%, $p = 0,327$), так и в подгруппе больных с изолированным поражением печени (28% по сравнению с 32%, $p = 0,823$). Выводы: FOLFOXIRI/БЕВ по сравнению с FOLFOX/БЕВ статистически значимо повышает ВВП и частоту ответов на лечение. Подгрупповой анализ продемонстрировал тенденцию к лучшей ВВП у больных, не получавших АДТ. Частота отсроченных операций не отличалась между двумя группами.

Рандомизированное сравнительное исследование схемы FOLFIRI + цетуксимаб и схемы FOLFIRI + бевацизумаб в качестве первой линии терапии у больных метастатическим колоректальным раком без мутации в гене K-Ras. Немецкое исследование AIO KRK-0306 (FIRE-3)

Volker Heinemann et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506)

Введение

У больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) без мутации в гене K-RAS прямое сравнение анти-EGFR и анти-VEGF препаратов в первой линии в комбинации со стандартной ХТ FOLFIRI не проводилось. Исследование AIO KRK-0306 было спланировано как рандомизированное многоцентровое исследование для сравнения эффективности схемы FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб у больных мКРР, ранее не получавших лечения по поводу метастатической болезни.

Методы

Больных рандомизировали на две группы, в одной из которых проводили лечение по схеме FOLFIRI (режим Tourgnigand) каждые 2 недели в комбинации с цетуксимабом (400 мг/м² в день 1, далее 250 мг/м² еженедельно = группа А), а во второй – FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом (5 мг/кг каждые 2 нед = группа В). В популяции intent-to-treat (ITT) были учтены все больные, которые получили хотя бы одно введение препарата. Поскольку в начале набор больных производился без учета статуса опухоли

по мутации KRAS, была принята поправка, согласно которой в исследование включали только больных с немутированным геном KRAS. Набор больных был завершен в октябре 2012. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов на лечение (ЧОО, оцениваемая исследователем).

Результаты

Из 735 больных, составивших популяцию ITT, больных с немутированным геном KRAS, оказалось 592. Среди них, 297 больных были рандомизированы в группу А, а 295 больных в группу В. Медиана возраста со-

ставила 64 года, 66% больных были мужчинами, статус по шкале ECOG 0-1 был у 98% больных. Медиана длительности терапии составила 4,7 мес. и 5,3 мес. соответственно. При анализе популяции ITT ЧОО была сопоставима в обеих группах (62% и 57%, отношение шансов 1,249), статистически значимое преимущество было обнаружено в группе А с учетом пациентов, состояние которых можно было оценить. Медиана ВВП в популяции ITT была практически одинаковой (10,3 мес. и 10,4 мес., ОР = 1,04, $p = 0,69$), однако ОВ оказалась статистически значимо выше в группе А по

сравнению с группой В (28,8 мес. по сравнению с 25,0 мес., ОР = 0,77, $p = 0,0164$, 95% ДИ 0,620 – 0,953). 60-дневная летальность была низкой в обеих группах (1,01% по сравнению с 2,71%).

Выводы

ЧОО была сравнимой в обеих группах в популяции ITT, однако была выше в группе А при учете только тех пациентов, состояние которых можно было оценить. Статистически значимое преимущество в ОВ среди больных с немутированным геном KRAS наблюдалось при назначении цетуксимаба + FOLFIRI в первой линии лечения.

Фармакодинамика и анализ эффективности ингибитора BRAF дабрафениба (GSK436) в комбинации с ингибитором MEK траметинибом (GSK212) у больных колоректальным раком (КРР) с мутацией BRAFV600

Ryan Bruce Corcoran et al. Pharmacodynamic and efficacy analysis of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK436) in combination with the MEK inhibitor trametinib (GSK212) in patients with BRAFV600 mutant colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3507)

Введение

Мутация BRAF V600 встречается у 5-10% больных метастатическим КРР, связана с плохим прогнозом и может быть прогностическим фактором неэффективности стандартной терапии. Комбинация ингибитора BRAF (дабрафениб, Д) и MEK (траметиниб, Т) оказалась эффективной у больных диссеминированной меланомой с BRAF-мутацией. В исследовании изучали безопасность, эффективность и фармакодинамические эффекты этой комбинации у больных КРР с BRAF-мутацией.

Методы

Больных КРР с мутацией в гене BRAF включали в когорту начальной оценки эффективности (26 больных) и далее в когорту фармакодинамического (ФД) исследования, в которой проводили биопсии на скрининге и в процессе лечения (15 больных). Таким образом, всего в исследование было включено 36 больных, включая 10 больных в ФД когорте. У всех больных метастатическим КРР IV стадии имела мутация BRAF V600E, ранее все получали стандартное лечение. Больным назначали Д (150 мг 2 р/сут) и Т (2 мг 1 р/сут). Дополнительные исследо-

вания выполняли на архивном опухолевом материале.

Результаты

Получены данные для 36 больных. Состояние по шкале ECOG было 0 (58%) или 1 (42%); у 82% в анамнезе ≥ 2 линий химиотерапии, 36% больных ранее получали ингибиторы EGFR и 83% получали ≥ 1 линии биотерапии. Из 34 больных, которым провели > 1 оценки эффекта лечения на ноябрь 2012, у 1 (3%) был отмечен полный эффект (подтвержден, в процессе терапии > 12 мес.), у 3 (9%) был отмечен частичный ответ (1 подтвержден на настоящее время) и у 18 (53%) – стабилизация заболевания (СТ). Минималь-

ные ответы на лечение были отмечены у 7/18 (39%) больных со стабилизацией болезни. Медиана ВВП составила 3,5 мес. (95% ДИ: 1,8 – 4,9); общая длительность терапии варьировала в диапазоне 0,03 – 15,2 мес. Семь больных (24%) продолжали лечение по протоколу ≥ 6 циклов, при этом 9 больных все еще продолжают лечение. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени были пирексия (67%), тошнота (56%), утомляемость (53%), озноб (47%), рвота (39%), головная боль (31%), периферические отеки (31%), анемия (28%) и снижение аппетита (28%). Двое больных (6%) прекратили терапию вследствие нежелатель-

ных явлений. Снижение интенсивности окрашивания pERK по сравнению с исходным уровнем наблюдалось во всех образцах, полученных после начала приема терапии. При этом снижение интенсивности было как абсолютным (на 49% $\pm 29\%$), так и относительным (69% $\pm 28\%$ по отношению к общей ERK). Выводы: Необходимы дальнейшие исследования. Данная комбинация является переносимой при использовании полной дозы обоих препаратов, при этом наблюдаются контролируемые нежелательные явления. Комбинация также демонстрирует активность у больных с мутацией в гене BRAF в опухоли.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование I/II фазы тивантиниба (ARQ 197) в комбинации с цетуксимабом и иринотеканом у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) с немутированным KRAS, ранее получавших лечение первой линии

Cathy Eng et al. A randomized, placebo-controlled, phase I/II study of tivantinib (ARQ 197) in combination with cetuximab and irinotecan in patients (pts) with KRAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (CRC) who had received previous front-line systemic therapy. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3508)

Введение

Тивантиниб (ARQ 197) селективно ингибирует тирозинкиназу рецептора MET, который вовлечен в процессы миграции опухолевых клеток, их инвазию и процесс метастазирования. Резистентность к ингибиторам EGFR связана с активацией альтернативного пути с участием MET.

Методы

В исследование включали больных мКРР с немутированным KRAS, которые ранее получили 1

линию химиотерапии, но не получали лечение ингибиторами EGFR. Больных рандомизировали в соотношении 1:1 на две группы, в одной из которых проводилось лечение цетуксимабом (500 мг/м²) и иринотеканом (180 мг/м²) в день 1 и 15, цикл 28 дней. Также больным назначали тивантиниб (360 мг 2 р/сут) или плацебо. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВВП). Также исследовали безопасность, частоту ответов на лечение, общую выживаемость (ОВ) и проводили анализ биомаркеров.

Результаты

В период с июня 2010 по февраль 2012 было рандомизировано 122 больных, 117 больных были включены в анализ (60 в группе тивантиниба и 57 в группе плацебо). Средний возраст составил 57 лет (диапазон 27-79 лет), статус по шкале ECOG 0/1 был у 55%/45% больных, 81% получали ранее оксалиплатин. Медиана ВВП составила 8,3 мес в группе тивантиниба и 7,3 мес в группе плацебо (ОР = 0,85, 95% ДИ 0,55-1,33; P = 0,38). Частота объективных ответов на лечение (95% ДИ) составила

45% (33%-58%) в группе тивантиниба и 33% (23%-46%) в группе плацебо. Медиана ОВ не была достигнута, однако был отмечен тренд в пользу тивантиниба (ОР = 0,67). Среди больных, которые ранее получали оксалиплатин, медиана ВВП составила 8,4 мес. в группе тивантиниба и 7,2 мес. в группе плацебо (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,44 – 1,00; P = 0,1). Наиболее частые нежелательные явления 3/4 степени ($> 10\%$) включали в себя нейтропению, диарею и тошноту. Будет представлена корреляция клинических исходов с дополнительно изученными фактора-

ми, такими как наличие мутаций в опухоли и иммуногистохимическое окрашивание опухоли на MET.

Выводы

Исходы лечения в этом исследовании имеют тенденцию к улучшению в группе тивантиниба (360 мг 2 раза в стуки) в комбинации с цетуксимабом и иринотеканом, особенно среди тех больных, кто ранее получал оксалиплатин. Необходимы дальнейшие исследования для определения популяции больных КРР, которые получают наибольшую пользу от присоединения тивантиниба к стандартной терапии.

Всесторонний анализ фармакогенетического профиля распространенного колоректального рака

Ayman Madi et al. Comprehensive pharmacogenetic profiling of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3509)

Введение

Врожденные генетические факторы могут влиять на ответ пациента на лечение или нежелательные эффекты химио- и биотерапии. В настоящей работе авторы постарались провести всесторонний анализ врожденного фармакогенетического профиля для распространенного колоректального рака (рКРР).

Методы

Авторы проанализировали 260 потенциально функциональных кодирующих областей и вариантов промоторов

в генах, отвечающих за метаболические пути 5-ФУ, капецитабина, оксалиплатина, EGFR-путь и пути репарации ДНК у 2183 больных рКРР, которые получали лечение оксалиплатином и фторпиридинидинами \pm цетуксимаб, которые принимали участие в исследованиях MRC COIN и COIN-B. Первичными конечными точками были ответ на 12 неделе лечения, кожная сыпь (КС) (для тех, кто получал цетуксимаб), снижение дозы или задержки в продолжении лечения вследствие любого нежелательного явления, периферическая нейропатия (ПН).

Результаты

Для вариантов с частотой минорных аллелей $> 20\%$ мы с $> 85\%$ вероятностью обнаружили эффект на вероятность ответа на лечение или нежелательного явления с отношением шансов 1,3. У больных, которые получали химиотерапию + цетуксимаб, варианты 5 и 4 кодирующих областей EGFR-сигнального пути были связаны с развитием ответа на лечение и КС соответственно. Наиболее значимая связь была обнаружена между вариантами в регуляторной субъедини-

це фосфатидилинозитол-3-киназы. У больных, получающих лечение химиотерапией \pm цетуксимаб, варианты 8 кодирующей области в пути метаболизма 5-ФУ, капецитабина, оксалиплатина или репарации ДНК были ассоциированы с ответом на лечение, 8 – с проявлениями любой токсичности, а 5 – с развитием ПН. Наиболее значимые ассоциации с ответом на лечение были обнаружены с вариантами генов репарации ДНК, а с любыми проявлениями токсичности с наиболее частыми вариантами DPYD.

Выводы

Исследование демонстрирует трудности в обнаружении врожденных биомаркеров при лечении рКРР. Несмотря на использование биообразцов самого крупного рандомизированного исследования рКРР с предполагаемой достаточной мощностью для обнаружения аллелей с небольшим влиянием, ни одна из выявленных ассоциаций не была статистически значимой после внесения поправок на множественность сравнений.

Валидация вариантов DPYD DPYD*2A, I560S, и D949V как прогностических маркеров токсичности 5-фторурацила (5-ФУ) у больных раком ободочной кишки (РОК) III стадии, принимавших участие в адьювантном протоколе NCCTG N0147.

Adam Lee et al. Validation of DPYD variants DPYD*2A, I560S, and D949V as predictors of 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity in stage III colon cancer (CC) patients from adjuvant trial NCCTG N0147. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3510)

Введение

Прогнозирование нежелательных явлений 5-ФУ (5ФУ НЯ) по-прежнему затруднительно. Фармакогенетические исследования фермента, определяющего скорость метаболизма 5-ФУ, дигидропиридин дегидрогеназы (DPD) дают основания полагать, что существует связь между тремя вариантами этого фермента, снижением его активности и одномоментным повышением токсичности 5ФУ: с.1905+1 G>A (DPYD*2A; rs3918290), с.1679 T>G (I560S; DPYD*13; rs55886062), и с.2846A>T (D949V; rs67376798). Поскольку нежелательное влияние ва-

риантов DPYD на метаболизм 5ФУ остается противоречивым, мы выявили ассоциации между тремя известными вариантами DPYD и нежелательными явлениями 5ФУ у больных III стадией РОК, получавших FOLFOX или FOLFIRI (+ цетуксимаб) после радикальной операции.

Методы

У 2886 больных было произведено определение генотипа при помощи мультиплексной одноосновной системы с использованием IPLEX Gold Kit и анализатора Sequenom MassARRAY. Нежелательные явления 3+ степени регистрировались

по STCAE v3. Для сравнения категориальных, непрерывных и порядковых переменных, относящихся к больным с мутированным и немутированным вариантом фермента, использовали точный критерий Фишера, парный тест Стьюдента для неравных дисперсий и ранговый критерий Вилкоксона. Для оценки однофакторных и многофакторных ассоциаций использовали логистическая регрессия.

Результаты

Следующие характеристики пациентов были получены: мужской пол 53,2%, медиана возраста 58 [19-86], избыточное количе-

ство исправления ДНК 88,6%, общее состояние 0 – 76,6%, +ириротекан 8,1% и +цетуксимаб 45,9%. Всего 27 (0,9%), 4 (0,1%) и 32 (1,1%) больных оказались носителями вариантов DPYD*2A, I560S и D949V соответственно. Анализ продемонстрировал статистически значимую связь между DPYD*2A и D949V вариантами и нежелательными явлениями 5-ФУ 3+ степени, которые были выявлены у 22 носителей DPYD*2A (ОШ =11,9, 95% ДИ 4,0-32,7, p<0,0001) и 22 носителей D949V (ОШ=5,5, 95% ДИ 2,5-12,1, p<0,0001). Не было отмечено какого либо эффекта взаимодействия меж-

ду DPYD*2A и D949V на НЯ 5ФУ 3+ степени (p=0,98), равно как и на все НЯ 3+ степени (p = 0,97). Не было выявлено статистически значимых связей между I560S и НЯ 5ФУ 3+ степени.

Выводы

В самом крупном на настоящий момент исследовании были выявлены статистически значимые связи между вариантами DPYD*2A и D949V и повышенной частотой НЯ 5ФУ 3+ степени, что может быть использовано для прогнозирования токсичности, связанной с применением 5-ФУ.

Частота мутаций KRAS/NRAS и BRAF в исследовании III фазы PRIME с применением панитумумаба (Пмаб) в комбинации с FOLFOX по сравнению с FOLFOX у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в первой линии лечения

Kelly S. Oliner et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3511)

Введение

Анализ исследования III фазы с применением монотерапии панитумумабом указывает на то, что мутации в генах KRAS и NRAS за пределами экзона 2 могут влиять на эффект панитумумаба (Peeters et al, 2013).

Методы

Основной целью этого проспективно запланированного ретроспективного анализа в исследовании PRIME было оценить эффект панитумумаба + FOLFOX по сравнению с FOLFOX на общую выживаемость (ОВ) у больных мКРР с учетом наличия мутаций в генах RAS (KRAS или NRAS) и BRAF. Был использован «золотой стандарт» двунаправленное сангеровское секвенирование и WAVE-based SURVEYOR Scan Kits, разработанный Transgenomic (анализы проводились независимо). Определяли мутации в экзоне 3 и 4 KRAS и экзоне 2, 3 и 4 NRAS; в 15 экзоне BRAF.

Результаты

Частота определения RAS соста-

вила 90%. ОР при лечении больных с немутированным RAS составило 0,78 (95% ДИ 0,62 – 0,99; p= 0,04) для ОВ (медиана увеличения 5,8 мес. в группе панитумумаба) и 0,72 (95% ДИ 0,58 – 0,90; p = < 0,01) for PFS ОР для немутированного KRAS экзон 2/мутированный RAS составило 1,29 (95% ДИ 0,79 – 2,10; p = 0,31) для ОВ и 1,28 (95% ДИ, 0,79 – 2,07; p = 0,32) для ВБП. ОР для больных с немутированным и мутированным BRAF также свидетельствует о том, что это не может быть прогностическим биомаркером (таблица). Прогностические эффекты изученных биомаркеров будут представлены на конгрессе.

Выводы

При лечении больных мКРР с немутированным RAS наблюдалось статистически значимое улучшение ОВ в группе панитумумаба + FOLFOX по сравнению с FOLFOX. Назначение панитумумаба не давало преимуществ при наличии любой мутации в гене RAS. В данном анализе мутации в гене B-RAF не имели прогностического значения.

	Панитумумаб + FOLFOX (N = 320)	FOLFOX (N = 321)	ОР (95% ДИ)	Значение p
Немутированный RAS^a - n	259	253		
Медиана ОВ - мес. (95% ДИ)	26.0 (21.7 - 30.4)	20.2 (17.7 - 23.1)	0.78 (0.62 - 0.99)	0.04
Медиана ВБП - мес. (95% ДИ)	10.1 (9.3 - 12.0)	7.9 (7.2 - 9.3)	0.72 (0.58 - 0.90)	< 0.01
Мутированный RAS^b - n	272	276		
Медиана ОВ - мес. (95% ДИ)	15.6 (13.4 - 17.9)	19.2 (16.7 - 21.8)	1.25 (1.02 - 1.55)	0.04
Медиана ВБП - мес. (95% ДИ)	7.3 (6.3 - 7.9)	8.7 (7.6 - 9.4)	1.31 (1.07 - 1.60)	0.01
Немутированный RAS и BRAF - n	228	218		
Медиана ОВ - мес. (95% ДИ)	28.3 (23.7 - not estimable)	20.9 (18.4 - 23.8)	0.74 (0.57 - 0.96)	0.02
Медиана ВБП - мес. (95% ДИ)	10.8 (9.4 - 12.4)	9.2 (7.4 - 9.6)	0.68 (0.54 - 0.87)	< 0.01
Мутированный BRAF - n	24	29		
Медиана ОВ - мес. (95% ДИ)	10.5 (6.4 - 18.9)	9.2 (8.0 - 15.7)	0.90 (0.46 - 1.76)	0.76
Медиана ВБП - мес. (95% ДИ)	6.1 (3.7 - 10.7)	5.4 (3.3 - 6.2)	0.58 (0.29 - 1.15)	0.12

^aНет мутаций в экзонах 2, 3, и 4 KRAS и NRAS. ^bМутации в любом из экзонов (2, 3 или 4) KRAS или NRAS

Гетерогенность приобретенных мутаций в генах KRAS и EGFR у больных колоректальным раком, получивших лечение антителами против EGFR

M. Pia Morelli et al. Heterogeneity of acquired KRAS and EGFR mutations in colorectal cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3512)

Введение

Хотя приобретенные мутации в KRAS и экстрацеллюлярном домене EGFR были обнаружены в двух небольших когортах и коррелировали с развитием резистентности к моноклональным антителам (МАТ) против EGFR, их частота, совместное появление и распределение в популяции не известно. В данном исследовании авторы оценивали наличие приобретенных мутаций KRAS и EGFR в бесклеточной ДНК больных, получивших лечение МАТ против EGFR.

Методы

У больных, у которых развивалась

резистентность к лечению МАТ против EGFR, получали образцы плазмы крови в рамках программы АТТАСС (Оценка таргетной терапии при колоректальном раке). Пациенты, подходящие для данного анализа, имели подтвержденный немутантный статус KRAS в опухоли до начала лечения. Бесклеточную ДНК получали из плазмы и анализировали при помощи технологии BEAMing для определения наличия мутаций в KRAS и EGFR.

Результаты

В работе было проанализировано 55 образцов плазмы крови боль-

ных на наличие мутаций в KRAS и EGFR. Мутация S492R EGFR была обнаружена у 4 (7%) больных, получивших лечение цетуксимабом. Приобретенные мутации в KRAS были обнаружены у 26 из 55 больных с исходно немутантным KRAS (47%). В то время как мутации в кодонах 61 и 146 редко встречаются у больных, не получивших лечение по поводу КРР (2% и 1% в популяции МДАСС соответственно), эти нетипичные мутации KRAS доминируют при развитии приобретенной резистентности (Q61H=33% и A146T=10%). Мутации в более чем 1 кодоне KRAS до крайности редки в

первичной опухоли. В нашем исследовании мы обнаружили более одной мутации в KRAS или EGFR у 30% больных (P<0,001), что может говорить о развитии множества независимых клонов у одного больного. По сравнению с 8 больными с известными мутациями KRAS, среднее число мутантных транскриптов у 26 больных с приобретенными мутациями KRAS было значительно ниже (p<0,01) несмотря на сходную распространенность опухоли. Следует отметить, что приобретенные сопутствующие мутации KRAS были также обнаружены у больных с мутацией BRAF V600, которые ранее получали МАТ против EGFR и ингибиторы BRAF.

Выводы

Мутации в KRAS и EGFR обнаруживаются в небольших концентрациях в бесклеточной ДНК в плазме крови больных мКРР с развившейся резистентностью к терапии МАТ против EGFR. Эти мутации не являются взаимоисключающими, что означает гетерогенность резистентных клонов. У больных с резистентностью к МАТ против EGFR с большей частотой встречаются атипичные мутации KRAS, а также с большей частотой встречаются мутации в нескольких кодонах KRAS по сравнению с общей популяцией больных КРР.

Мутации в EGFR и KRAS в процессе лечения больных метастатическим колоректальным раком моноклональными антителами против EGFR: имеют ли они клиническое значение?

Lucie Karayan-Tapon et al. EGFR and KRAS mutations during anti-EGFR monoclonal antibody treatment in metastatic colorectal cancer: Clinically relevant? J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3513)

Введение

Хорошо известно, что только больные метастатическим колоректальным раком (мКРР) с немутированным RAS могут получить пользу от применения моноклональными антителами против рецептора эпидермального фактора роста (анти-EGFR МАТ). Недавно у больных с прогрессированием опухоли после применения анти-EGFR МАТ в метастазах было показано наличие мутаций в EGFR (n=2/10) [Montagut C et al., Nat Med 2012] или KRAS mutation (n=6/10) [Misale S et al., Nature 2012]. Эти мутации могут объяснить появление резистентности к терапии, однако все еще требуют подтверждения путем проведения одномоментного анализа мутаций в EGFR и KRAS.

Методы

Авторы проанализировали 37 образцов опухолевой ткани после при-

менения анти-EGFR МАТ по поводу мКРР (34 образца из метастазов и 3 из первичной опухоли). Также авторы проанализировали наличие мутаций в KRAS (кодоны 12 и 13), BRAF V600E и EGFRS492R с использованием чувствительной методики, пиро-секвенирования (TheraScreen KRAS Pyro Kit, Qiagen). Все опухоли не имели мутаций в KRAS, BRAF V600E и EGFRS492R до начала лечения.

Результаты

Большинство больных получали лечение анти-EGFR МАТ в первой линии лечения (70%) в комбинации с цитотоксическими препаратами (96%). Цетуксимаб применялся у 86% больных, а панитумумаб у 14%. Из 37 образцов опухоли 8 были получены после прогрессирования заболевания, а все остальные на фоне установленного контроля над болезнью. Не было обнаружено ни одной мутации EGFRS492R. Ни в одной из опухолей

не обнаружена мутация BRAF, однако в одном образце обнаружена приобретенная мутация KRAS. Тем не менее, мутация KRAS (G12V) была обнаружена у данного пациента, который получал 5-фторурацил + цетуксимаб, только в первичной опухоли, но не в метастазе в печени. Более того, у этого пациента болезнь контролировалась препаратами (частичный ответ).

Выводы

Результаты исследования предполагают, что EGFRS492R и приобретенные мутации KRAS во время лечения анти-EGFR МАТ являются не единственными факторами, которые приводят к резистентности к анти-EGFR терапии. Более того, мутация в KRAS может независимо появляться в первичной опухоли и в метастазах в процессе лечения анти-EGFR МАТ.

Главные клинические события в молекулярной онкологии: май 2013

Е.Н. Имянитов. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

За последние 15-20 лет стало очевидным, что многие новообразования характеризуются необычной особенностью: по не в полной мере понятным причинам в периферической крови (в плазме) у онкологических пациентов зачастую обнаруживаются фрагменты опухолевой ДНК [Alix-Panabières et al., 2012]. Считается, что подобное явление может использоваться для ранней диагностики и мониторинга злокачественных заболеваний. К настоящему моменту опубликованы сотни работ, посвященных анализу отдельных мутированных генов (циркулирующей ДНК, цДНК) в сыворотке крови онкологических больных. Главным ограничением подобных исследований является использование «неуниверсальных» маркеров, присутствие которых наблюдается лишь у небольшой части онкологических пациентов. Например, мутация EGFR, используемая в качестве такого маркера, регистрируется всего лишь у 6-7% пациентов с опухолями легкого и практически никогда – при новообразованиях других локализаций.

Разработки прошедшего десятилетия предоставили совершенно другую технологическую платформу для подобных тестов: оказалось, что одним из наиболее эффективных способов идентификации отдельных мутированных ДНК является методика массивного параллельного секвенирования (next generation sequencing, NGS) [Cooke and Campbell, 2012]. Принцип NGS сводится к многократному (10-1000 раз) считыванию случайных коротких фрагментов ДНК и, при необходимости, биоинформатической «сборке» этих последовательностей в единое целое. Преимущество данного подхода заключается в его универсальности – массивное параллельное секвенирование способно к параллельному анализу десятков

ASCO 2013: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО МЕЛАНОМЕ И ОПУХОЛЯМ КОЖИ

Перевод подготовила к.м.н. Н.Н. Петенко (РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва)

Бевацизумаб в адъювантной терапии меланомы высокого риска прогрессирования: результаты запланированного промежуточного анализа данных клинического исследования AVAST-M.

Введение

Бевацизумаб (Bev) – это рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), которое увеличивает показатели выживаемости при лечении нескольких видов солидных опухолей. В настоящее время проводится множество адъювантных клинических исследований, однако в исследованиях с такими опухолями, как рак толстой кишки и тройной негативный рак молочной железы не были достигнуты первичные конечные точки. Поскольку VEGF является подпадающей мишенью для меланомы, в исследовании AVAST-M оценивается эффективность Bev у больных меланомой высокого риска прогрессирования после хирургического лечения.

Методы

AVAST-M – это рандомизированное клиническое исследование III фазы по оценке эффективности Bev в дозе 7,5 мг/кг внутривенно каждые 3 недели

на протяжении 1 года в качестве адъювантной терапии меланомы кожи IIB, IIC и III стадий AJCC по сравнению с наблюдением. Для выявления 8% разницы 5-летней общей выживаемости в диапазоне от 40% до 48% в исследовании было включено 1320 больных, мощность исследования 85%, уровень альфа-ошибки 5%. Первичной конечной точкой является оценка общей выживаемости (ОВ), вторичными конечными точками – оценка интервала без прогрессирования (ИБП), выживаемости до появления отдаленных метастазов (ВДОМ), безопасности и качества жизни (QoL). Также проводится трансляционное исследование. Здесь представлены результаты первого запланированного промежуточного анализа.

Результаты

В период с июля 2007 по март 2012 годы в исследование было включено 1343 больных. 56% – больные мужского пола. Медиана возраста – 56 лет (диапазон 18-88 лет). Распределение по ста-

	ИБП		ВДОМ		ОВ	
	Bev	Набл.	Bev	Набл.	Bev	Набл.
Кол-во событий	264	300	211	232	140	146
1-летняя	77%	70%	85%	81%	95%	94%
2-летняя	59%	57%	69%	69%	82%	82%
Относительный риск	0,83		0,88		0,97	
95% ДИ	0,70 – 0,98		0,73 – 1,06		0,78 – 1,22	
Значение p	0,03		0,18		0,76	

диям: 16% – ПВ, 11% – ПС, 15% – ША, 36% – ППВ, 20% – ППС и 2% больных меланомой кожи неизвестной стадии. Изъязвление первичной меланомы было у 38% больных, отсутствовало у 45% больных, статус изъязвления неизвестен у 17% больных. На момент промежуточного анализа умерло 286 больных (21%). Медиана времени наблюдения составила 25 месяцев. Медиана продолжительности терапии Bev у 671,

получавших лечение больных, составила 51 неделю (интенсивность дозы 86%). Основные результаты представлены в таблице. Нежелательные явления 3/4 степени отмечены у 101 больного (15%) получавшего Bev и 36 больных из группы наблюдения.

Выводы

По результатам промежуточного анализа данных крупного

многоцентрового исследования адъювантная терапия Bev у больных меланомой высокого риска прогрессирования хорошо переносима и увеличивает интервал до прогрессирования. Окончательные выводы можно будет сделать после оценки первичной конечной точки – общей выживаемости.

Адъювантная лучевая терапия после лимфаденэктомии у больных меланомой: окончательные результаты рандомизированного исследования.

Michael A. Henderson et al. Adjuvant radiotherapy after lymphadenectomy in melanoma patients: Final results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 0.1.02/TROG 02.01). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9001)

Введение

Роль адъювантной лучевой терапии после лимфаденэктомии у больных меланомой высокого риска прогрессирования остается спорной. В данном абстракте представлены окончательные результаты многоцентрового рандомизированного исследования, обновлены данные по выживаемости и контролю зоны лимфаденэктомии, а также отдаленной токсичности лучевой терапии, частоте развития лимфостазов и качеству жизни (Lancet Oncol 2012;13:589-97).

Методы

Адъювантная лучевая терапия (48 Гр, 20 фракций) проводилась пациентам с высоким риском регионарного рецидивирования (поражение ≥ 1 околоушного, ≥ 2 шейных или подмышечных, или ≥ 3 па-

ховых лимфатических узлов; экстраподальное распространение опухоли; размеры метастатического узла 3 см (на шее или в подмышечной области) или 4 см (в паховой области)) по сравнению с группой наблюдения. Первичной конечной точкой являлась оценка частоты регионарного рецидивирования (первое рецидивирование); вторичные конечные точки включали оценку побочного действия лучевой терапии и ее влияния на качество жизни, анализ особенностей рецидивирования, оценка безрецидивной и общей выживаемости. Участие в исследовании 250 пациентов позволило выявить разницу в 30% и 15% 3-летней частоты рецидивирования (2-сторонний logrank тест, мощность исследования 80%).

Результаты

250 больных из 16 центров были рандомизированы в период с марта 2002 по сентябрь 2007 года (123 больных в группе лучевой терапии и 127 больных в группе наблюдения), из них данные были проанализированы по 217 больным (109 больных из группы лучевой терапии и 108 больных из группы наблюдения). Среднее время наблюдения составило 73 месяца (от 21 до 116 месяцев). Частота регионарного рецидивирования в группе лучевой терапии была ниже по сравнению с группой наблюдения (относительный риск 0,52 (0,31-0,88) p=0,023), однако выживаемость в группах достоверно не отличалась (относительный риск 1,13 (0,82-1,55), p=0,21). Качество жизни изучали

при помощи оценки площади под кривой за 5-летний период с использованием опросника FACT-G, оценивалась общая сумма баллов и 4 главных параметра (физическое, социальное, эмоциональное и функциональное благополучие), достоверно отличия в группах обнаружено не было. Региональные симптомы (стандартизированный опросник) чаще наблюдались в группе лучевой терапии (p=0,035). Объем конечности был увеличен в группе лучевой терапии (нижняя конечность на 7,3% (p=0,014), верхняя конечность на 3,4% (p=0,25). Нежелательные явления 2-4 степени после лучевой терапии часто наблюдались при облучении головы и шеи, осложнения со стороны кожи (33%); в подмышечной области

кожная токсичность отмечалась у 44% больных, осложнения со стороны подмышечных тканей (41%); в паховой области – осложнения со стороны кожи (46%), подкожных тканей (67%); другая токсичность – 38%.

Выводы

Лучевая терапия снизила риск регионарного рецидивирования на 52%, однако не оказала никакого влияния на выживаемость. Кроме того, в группе лучевой терапии были более выражены локальные симптомы, увеличен объем облученных конечностей и наблюдались явления отдаленной токсичности 2-4 степени. Однако качество жизни в группах при оценке с помощью валидизированного опросника (FACT-G) достоверно не отличалось.

Новый вариант секвенирования для оценки частоты взаимодействия киназ ROS1, ALK, RET, NTRK1 и BRAF в клетках опухоли Шпица.

Phil Stephens et al. Next-generation sequencing of genomic and cDNA to identify a high frequency of kinase fusions involving ROS1, ALK, RET, NTRK1, and BRAF in Spitz tumors. J Clin Oncol 31,

Введение

Опухоль Шпица – это меланоцитарное новообразование, с морфологическими характеристиками напоминающими меланому. На основе гистологического исследования нельзя предсказать биологическое поведение опухоли, которое может варьировать от медленно роста до метастазирования с поражением региональных лимфатических узлов и даже распространенного метастатического процесса с летальным исходом. Генетическая характеристика данного заболевания изучена мало.

Методы

В сертифицированной лаборатории выделялись геномная ДНК и целая РНК из 40 микрон зафиксированного формалином и залитого парафином материала 20 доброкачественных невусов Шпица и 8 атипичных опухолей Шпица (морфологические характеристики нетипичные для HRAS или BRAF/BAP1 мута-

ций). Проведено секвенирование 3230 экзонов 182 генов, ассоциированных с опухолями, а также 37 интронов 14 генов, которые часто интегрированы согласно индексированным при помощи гибридазации библиотекам со средним уникальным покрытием до 99,96% секвенированных экзонов. Секвенирование РНК проводилось при помощи индексированных библиотек с использованием лабораторного набора кДНК Kipome (Agilent), производящего более 50 000 000 уникальных пар азотистых оснований в образце.

Результаты

Только в одном случае была выявлена точечная мутация в гене, который часто мутирован в меланоцитарных опухолях – HRAS Q61L, не были выявлены мутации в BRAF, NRAS, KIT, GNAQ или GNA11. Примечательно, что генетические изменения были обнаружены в 19 из 28 образцов (68%), вследствие которых про-

исходила интеграция интактных киназных доменов ROS1 (36%), ALK (14%), RET (7%), NTRK1 (7%) и BRAF (4%) с доменами PWWP2A, PPF1BP1, ERC1, MYO5A, CLIP1, HLA-A, ZCCHC8, DCNT1, LMNA и CEP89 преимущественно со стороны 5'-конца. Продукты данных генетических изменений, были хорошо экспрессированы и формировали постоянно активные химерные онкогены. Все интеграции были взаимоисключающими и чаще встречались у пациентов более молодого возраста по сравнению с теми, у кого данных изменений обнаружено не было (медиана возраста составила 14 против 24 лет, p=0,02).

Выводы

При помощи секвенирования нового поколения было выявлено слияние генов в двух третях опухолей Шпица, которые могут быть информативны для диагностики, а также служить мишенью для терапии метастатического процесса.



На конференции «Опухоли желудочно-кишечного тракта: клинические аспекты комбинированного лечения» в Воронеже

Клиническое исследование II фазы по оценке эффективности селуметиниба (sel) по сравнению с темозоломидом (TMZ) в лечении больных увеальной меланомой (УМ) с мутацией Gnaq/Gna11 (Gq/11).

Richard D. Carvajal et al. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr CRA9003)

Введение

Мутации Gq/11 приводят к активации MAPK сигнального пути и способствуют возникновению УМ. Авторами было продемонстрировано, что под действием малой молекулы ингибитора MEK1/2 происходит угнетение жизнеспособности клеточных линий УМ с мутацией Gq/11 (Ambrosini, CCR2012).

Методы

Многоцентровое (16 центров) рандомизированное клиническое исследование II фазы по оценке эффективности гидросульфата sel в дозе 75 мг 2 раза в сутки по сравнению с TMZ в дозе 150 мг/м² в течение 5 дней, цикл 28 дней (или DTIC

1000 мг/м² каждые 21 день) было проведено у больных метастатической УМ с мутацией Q209 Gq/11, которые ранее не получали TMZ/DTIC. Первичной конечной точкой была оценка времени до прогрессирования (ВДП). Вторичные конечные точки включали оценку общей выживаемости и частоту ответа. Некоторым пациентам проводилась биопсия опухоли до начала лечения и после 14 дней (+/- 3 дня) терапии sel. Статистический дизайн включал рандомизацию ≥ 80 пациентов с ≥ 68 событиями для регистрации снижения риска прогрессирования на 40% (p=0,1). Больные были стратифицированы по типу мутации (Gq

против G11), стадии М и числу предшествующих линий терапии. Оценка опухоли производилась каждые 4 недели первые 8 недель и далее каждые 8 недель с использованием критериев RECIST1.1. Пациентов, у которых на фоне терапии TMZ было отмечено прогрессирование, можно было переводить на терапию sel.

Результаты

В исследовании было рандомизировано 80 больных. Характеристика больных, получавших sel (n=39): медиана возраста – 66 лет (диапазон 32-86), 54% больных мужского пола, у 54% больных – мутация G11, медиана ECOG = 0 (диапазон 0-1), у 93% больных – М1с стадия, меди-

ана количества предшествующих линий терапии – 0 (от 0 до 2). У 11 из 39 больных (28%) на фоне sel развилась токсичность 3 степени, требующая модификации доз (5 – подъем КФК, 3 – подъем печеночных ферментов, 1 – сыпь, 1 – лимфопения, 1 – отек). У 1 из 41 больных (2%) на фоне TMZ развилась нейтропения 3 степени. Токсичности 4/5 степени отмечено не было. У 28 больных после двойной биопсии на 14 день по данным Western blot анализа отмечено ингибирование pERK и циклина D1. На основании промежуточного анализа (9/25/12) данных 55 больных в 45 случаях отмечено прогрессирование заболевания, 16 больных

умерло. У больных в группе Sel (n=27) медиана времени до прогрессирования составила 16 недель (95% ДИ; 8-30,9), частота ответа – 11%, медиана общей продолжительности жизни – 11,8 месяцев (95% ДИ; 4,8-не достигнут). На фоне терапии TMZ (n=28): медиана времени до прогрессирования – 4 недели (95% ДИ; 3,7-15), частота ответа 0%, медиана общей продолжительности жизни – 4,7 месяцев (95% ДИ; 4,3-14,3). При TMZ→sel (n=25): медиана времени до прогрессирования составила 8,1 недель (95% ДИ; 7-15), частота ответа 0%.

Выводы

Sel – это первый препарат, который продемонстрировал клиническую активность в лечении больных УМ по сравнению с TMZ. Sel обеспечивает длительное ингибирование мишеней. Окончательные результаты будут представлены позже.

Двойное-слепое рандомизированное клиническое исследование эффективности селуметиниба (SEL) в комбинации с дакарбазином (DTIC) по сравнению с плацебо + DTIC в первой линии терапии меланомы кожи (или меланомы без выявленного первичного очага) с мутацией BRAF.

Mark R. Middleton et al. Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus dacarbazine (DTIC) versus placebo (PBO) plus DTIC as first-line treatment for advanced BRAF-mutant cutaneous or unknown primary melanoma. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9004)

Введение

Мутация BRAF принимает участие в развитии меланомы. Селуметиниб (AZD6244, ARRY-142886) ингибирует MEK1/2 ниже уровня B-Raf и может усиливать эффект химиотерапии. Авторы проспективно оценили эффективность SEL + DTIC по сравнению с плацебо + DTIC у больных метастатической меланомой кожи (или без выявленного первичного очага) III-IV стадий с мутацией BRAF.

Методы

Соответствующие критериям включения больные в первой линии

терапии получали DTIC 1000 мг/м² внутривенно в комбинации с SEL по 75 мг внутрь 2 раза в сутки или плацебо 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости (ОВ); вторичные конечные точки включали оценку времени до прогрессирования (ВВП), частоту ответов (ЧО), безопасность и переносимость.

Результаты

В 44 центрах было скринировано 385 больных, 91 из которых был рандомизирован (SEL + DTIC, 45; плацебо + DTIC, 46). По одному паци-

енту из каждой группы не получили лечение после рандомизации. Группы больных были сбалансированы по исходным характеристикам, за исключением гистологического строения опухоли, пола и предшествующей терапии. На момент анализа данных умерло 66 больных (зрелость данных на 73%), медиана наблюдения составила 12,3 месяца. ОВ была более продолжительной в группе SEL + DTIC по сравнению с плацебо + DTIC (13,9 против 10,5 месяцев (медиана)), однако без статистической достоверности (относительный риск 0,93; 80% ДИ от

0,67 до 1,28; 1-сторонний критерий, p=0,3873). Время до прогрессирования было значительно лучше в группе SEL + DTIC по сравнению с плацебо + DTIC, 5,6 против 3,0 месяцев (медиана), относительный риск 0,63; 80% ДИ от 0,47 до 0,84; 1-сторонний критерий, p=0,021. ЧО в группе SEL + DTIC составила 40% по сравнению с 26% в группе плацебо + DTIC. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления (НЯ) на фоне комбинации SEL + DTIC были: тошнота (64%), акнеформный дерматит (52%), диарея (48%), рвота (48%) и периферические отеки (43%). НЯ, которые приводили к госпитализации, чаще встречались в группе SEL + DTIC по сравнению с плацебо + DTIC (36 про-

тив 13%) и включали инфекционные осложнения и желудочно-кишечные расстройства. Частота НЯ ≥ 3 степени (68 против 42%), серьезные НЯ (50 против 18%) и частота остановки терапии из-за НЯ была выше в группе SEL + DTIC по сравнению с плацебо + DTIC (16 против 4%).

Выводы

В исследовании была отмечена клиническая активность комбинации SEL + DTIC в лечении больных меланомой с мутацией BRAF, которая выражалась незначительным увеличением ОВ и достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования. Переносимость комбинации в целом соответствовала профилю безопасности монорежима.

Дабрафениб (ингибитор BRAF; BRAFi) в комбинации с траметинибом (ингибитор MEK1/2; MEKi) в терапии больных метастатической меланомой (MM) с мутацией BRAF, резистентных к BRAFi и не получавших ранее BRAFi.

Jeffrey Alan Sosman et al. BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib in combination with the MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib in BRAFi-naïve and BRAFi-resistant patients (pts) with BRAF mutation-positive metastatic melanoma (MM). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9005)

Введение

По данным рандомизированного клинического исследования II фазы двойное ингибирование MAPK сигнального пути при помощи комбинации дабрафениба (D) и траметиниба (T) продемонстрировало преимущество по сравнению с D в монорежиме в лечении больных MM с мутацией V600 BRAF. Использование комбинации ингибиторов предотвращает развитие резистентности к BRAFi. На сегодняшний день существует мало данных об эффективности комбинации D + T после возникновения резистентности к BRAFi. В представленном анализе оценивалась эффективность комбинации D + T после развития резистентности к BRAFi по сравнению с той же комбинацией в первой линии.

Методы

Проанализированные данные по клиническим исследованиям I/II фазы включают следующие группы больных: 1. Пациенты, резистентные к BRAFi, которые получали D+T в дозах 150 мг/2 мг в группе В (n=26) и группе С (n=43) после прогрессирования на монотерапии BRAFi (моно); 2. Пациенты, ранее не получавшие BRAFi, в первой линии сразу получали

комбинацию D+T в дозах 150 мг/2 мг в группе В (n=24) и С (n=54).

Результаты

Исходные характеристики пациентов в группах были одинаковы (ECOG, стадия М, уровень ЛДГ). В группе В 93% больных, резистентных к BRAFi, ранее получали D или вемурафениб, и все больные получали D перед комбинацией D+T в группе С. У больных, резистентных к BRAFi, наилучший предшествующий ответ с частотой ПО/ЧО (38%, 56%), СЗ (35%, 27%), ПЗ (27%, 7%) наблюдался в группах В и С, соответственно. У больных, резистентных к BRAFi, частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования после терапии D+T была ниже, чем в группе больных, не получавших ранее BRAFi. Медиана продолжительности ответа у больных, резистентных к BRAFi, не может быть

подсчитана в связи с небольшим количеством ответов на лечение. Медиана продолжительности ответа у больных, не получавших ранее BRAFi, составила 11,3 месяцев и 10,5 месяцев в группах В и С, соответственно. В группе С 1-летняя общая выживаемость у больных, не получавших ранее BRAFi, в режиме (150/2) составила 79% по сравнению с 70% у больных, которые изначально получали D в монорежиме, несмотря на перевод 80% больных на комбинацию препаратов D+T.

Выводы

Клиническая активность комбинации D+T (150/2) значительно выше у больных, не получавших ранее BRAFi, по сравнению с больными, резистентными к BRAFi в группах В и С. Двойная блокада MAPK сигнального пути может предотвращать развитие резистентности. Однако после возникновения резистентности к BRAFi, комбинация BRAFi + MEKi становится значительно менее эффективной.

Когорта	Группа В	Группа С	Группа В	Группа С
Группа лечения	150/2 комбинация N=26	Моно > 150/2 комбинация N=43	150/2 комбинация N=24	150/2 комбинация N=54
ВДП, медиана, месяцы	3,6	3,6	10,8	9,4
ORR, %	15%	9%	63%	76%

Начало на стр. 6. Главные клинические события в молекулярной онкологии: май 2013

(и даже сотен или тысяч) генов, причем его чувствительность позволяет обнаружить единичную мутированную копию гена в присутствии многократного избытка нормальных ДНК-фрагментов. Murtaza et al. (2013) применили технологию NGS для мониторинга лечения онкологических больных и убедительно продемонстрировали, что формирование резистентности к лекарственной терапии действительно сопровождается появлением в периферической крови опухоли-специфических ДНК-последовательностей. Таким образом, генетический анализ плазмы, зачастую называемый на жаргоне молекулярных генетиков «жидкой биопсией», может иметь отличные перспективы для клинического применения.

Другой интересной статьей, опубликованной в мае 2013 г., является исследование Venook et al. (2013). В основе этой работы лежит применение мультигенного теста для прогнозирования послеоперационного рецидива опухолевого заболевания. Прототипом успеха в данной области считается использование 21-генной панели OncotypeDX Breast Cancer Assay (Genomic Health Inc.) для прогнозирования рецидива гормон-рецептор-чувствительного рака молочной железы [Paik, 2011]. В работе Venook et al. (2013) аналогичный подход применялся для предсказания рецидива карцином толстой кишки, подвергшихся хирургическому удалению на второй стадии заболевания. В используемой 12-генной панели 7 генов (MKI67, MYC, MYBL2, FAP, BGN, INHBA, GADD45B) ассоциированы с агрессивным течением опухолей желудочно-кишечного тракта, а оставшиеся 5 служат в качестве внутреннего стандарта (www.oncotypedx.com/Colon/PatientsCaregivers). Анализ 690 пациентов продемонстрировал, что OncotypeDX Colon Cancer Assay является эффективным маркером рецидива заболевания.

Из обзорной литературы для чтения можно порекомендовать работу Macconail (2013), посвященную описанию современных методов молекулярного анализа.

Литература

1. Alix-Panabières C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. Annu Rev Med. 2012; 63: 199-215.
2. Cooke S, Campbell P. Circulating DNA and next-generation sequencing. Recent Results Cancer Res. 2012; 195: 143-9.
3. Macconail LE. Existing and emerging technologies for tumor genomic profiling. J Clin Oncol. 2013, May 20; 31(15): 1815-24.
4. Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW, Gale D, Forshew T, Piskorz AM, Parkinson C, Chin SF, Kingsbury Z, Wong AS, Marass F, Humphray S, Hadfield J, Bentley D, Chin TM, Brenton JD, Caldas C, Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature. 2013, May 2; 497(7447): 108-12.
5. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? Breast. 2011, Oct 20, Suppl 3: S87-91.
6. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, Frankel W, Clark-Langone K, Millward C, Shak S, Goldberg RM, Mahmoud NN, Warren RS, Schilsky RL, Bertagnoli MM. Biologic Determinants of Tumor Recurrence in Stage II Colon Cancer: Validation Study of the 12-Genes Recurrence Score in Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9581. J Clin Oncol. 2013, May 10; 31(14): 1775-81.

Обновленные результаты клинического исследования I фазы ниволумаба (анти-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) у больных метастатической меланомой (ММ): выживаемость, профиль безопасности при длительном наблюдении и ответ на лечение.

Mario Sznol et al. *Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538).* J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr CRA9006[^])

Введение

Моноклональное антитело ниволумаб блокирует PD-1 – ключевой иммунный супрессорный рецептор, экспрессируемый на активированных Т-клетках. Больные меланомой или другими опухолями, которым ранее уже проводили терапию, получали ниволумаб внутривенно каждые 2 недели в когорте с эскалацией дозы или когорте с дополнительным набором пациентов в рамках клинического исследования I фазы (Topalian et al., NEJM 2012;366:2443).

Методы

Пациентам проводили ≤12 циклов терапии (4 введения на цикл) до достижения критериев остановки лечения. Когорты больных меланомой подбирались в дозовых режимах 0,1; 0,3; 1,3 и 10 мг/кг. В настоящем исследовании представлены результаты общей выжива-

емости и профиль безопасности при длительном наблюдении, а также данные по частоте ответа у больных меланомой, которые получали терапию в данном исследовании.

Результаты

К июлю 2012 года 107 больных ММ получили терапию ниволумабом. У 103 из 107 больных (97%) статус по шкале ECOG был ≤1 и примерно 25% больных получили ранее ≥3 линий терапии. Медиана ОВ составила 16,8 месяцев для всех доз и 20,3 месяца при дозе 3 мг/кг, которая была выбрана для исследования III фазы. 44% и 40% больных оставались в живых при 2-х и 3-х летнем наблюдении (см таблицу). Объективные ответы наблюдались на всех дозах, чаще всего при 3 мг/кг (см таблицу). У 16 из 29 больных с объективным ответом на лечение его продолжительность составила более года. НЯ связанные с

препаратом (все степени) отмечены у 82% больных, НЯ 3-4 степени, связанные с препаратом, – у 21% больных; наиболее часто встречающимися НЯ были лимфопения (3%), слабость и увеличение уровня липазы (2%). Также отмечались: диарея 3-4 степени (2%), эндокринные нарушения (2%) и гепатит (1%). Пневмонии 3 степени, обусловленные препаратом, у больных ММ не отмечены.

Выводы

В большой когорте больных ММ, которым ранее проводились различные виды терапии, ниволумаб продемонстрировал увеличение ОВ и частоты ответов при допустимом профиле безопасности. После терапии ниволумабом отмечено значительное увеличение ОВ по сравнению с данными исторического контроля. Регистрационное клиническое исследование III фазы уже инициировано.

Доза мг/кг	n ^a	ЧОО, n (%)	Медиана ОВ, месяцы (95%ДИ)
Все	106	33 (31)	16,8 (12,5 – НД)
0,1	17	6 (35)	НД (8,6 – НД)
0,3	18	5 (28)	12,5 (7,7 – НД)
1	34	11 (32)	НД (8,2 – НД)
3	17	7 (41) ^b	20,3 (8,2 – НД)
10	20	4 (20)	10,5 (7,2 – НД)

ОВс	% (95%ДИ)	Больные в группе риска, n
1-летняя	61% (52-71)	50
2-летняя	44% (33-56)	24
3-летняя	40% (29-52)	1

^a Ответ оценивали у больных после 6 и более месяцев терапии в клиническом исследовании. ^b 1 ПО. cВсе дозы. Показатели ОВ после 1 года наблюдения значительно цензурированы, в связи с более коротким периодом наблюдения за больными включенными в исследование позднее. НД = не достигнуты.

Многоцентровое рандомизированное исследование II фазы по оценке эффективности ГМ-КСФ в комбинации с ипилимумабом по сравнению с монотерапией ипилимумабом у пациентов с метастатической меланомой (ММ): E1608.

F. Stephen Hodi et al. *Multicenter, randomized phase II trial of GM-CSF (GM) plus ipilimumab (Ipi) versus Ipi alone in metastatic melanoma: E1608.* J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr CRA9007)

Введение

Комбинация ингибитора CTLA-4 и опухолевых вакцин, секретирующих ГМ-КСФ, показали усиление терапевтического эффекта на многочисленных доклинических моделях. ГМ-КСФ продемонстрировал активность при раке предстательной железы и яичников, был оценен в адьювантных исследованиях III фазы при меланоме и лимфоме. ГМ-КСФ усиливает активацию дендритных клеток и потенцируют Т и В-клеточный противоопухолевый ответ. ГМ-КСФ может индуцировать иммунный ответ. Ключевым вопросом является возможность усиления эффекта при системном применении ГМ-КСФ с блокадой CTLA-4.

Методы

Критерии включения в исследование: измеряемое заболевание,

≤1 режимов предшествующей терапии, отсутствие метастазов в ЦНС, общий статус по шкале ECOG 0-1 балл, более 4 недель после предшествующей терапии, адекватное функциональное состояние органов выделительной системы, отсутствие аутоиммунных заболеваний, отсутствие предшествующей терапии ингибиторами CTLA-4 или агонистами CD137. Первичная конечная точка – общая выживаемость (ОВ). Пациенты, рандомизированные в группу А, получали ипилимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 3 недели всего 4 введения и далее каждые 12 недель в комбинации с ГМ-КСФ по 250 мкг подкожно 1-14 дни, цикл 21 день. Пациенты, рандомизированные в группу В, получали ипилимумаб в дозе 10 мг/кг в том же режиме, что и в группе А. В связи с известным превоспа-

лительным эффектом терапии, пациентам можно было продолжать лечение при медленном прогрессировании заболевания до 100% и при появлении 4 новых очагов без ухудшения соматического статуса. Поставка лекарственных средств и финансирование осуществлялись при поддержке компаний Sanofi и Bristol-Myers-Squibb.

Результаты

В исследование включено 245 пациентов. Исследуемые группы были сбалансированы по демографическим характеристикам. Медиана наблюдения составила 13,3 месяца. Частота ответов в группе А составила 11,3% (6,1; 18,6), в группе В 14,7% (8,6; 22,8), без статистической достоверности. Время до прогрессирования в группе А составило 3 месяца (2,9; 4,3), в

группе В – 3,2 месяца (3,4 – не достигнуто). Медиана ОВ в группе А не достигнута, в группе В этот показатель составил 12,6 месяцев (9,2; не достигнуто). 1-летняя ОВ в группе А – 67,9% (59%; 76%), в группе В – 51,2% (42,6%; 61,3%) (стратифицированный logrank тест, p1=0,016; p2=0,033). Относительный риск смерти в группе с ипилимумабом + ГМ-КСФ по сравнению с ипилимумабом составил 0,65. Согласно статистическому дизайну, был использован односторонний критерий ошибки первого рода при уровне значимости 0,1; промежуточная оценка ОВ производилась по достижении 69% событий, что удовлетворяло критерию О'Брайена-Флеминга по ОВ. Параметры токсичности оценивались для всех случаев, независимо от причинно-следственной

связи с исследуемыми режимами. Частота нежелательных явлений 3-5 степени составила 45% в группе А и 57% в группе В (p=0,078). Нежелательные явления 5 степени включали: в группе А – перфорацию толстой кишки (1), остановку сердца (1); в группе В – полиорганную недостаточность (2), перфорацию толстой кишки (2), печеночную недостаточность (1), дыхательную недостаточность (2).

Выводы

Комбинация ипилимумаба с ГМ-КСФ значительно улучшает показатель общей выживаемости по сравнению с монотерапией ипилимумабом. Существенных отличий в отношении токсичности режимов не наблюдалось. Тенденция к удовлетворительной переносимости отмечена в группе ГМ-КСФ.

OPTiM: Рандомизированное клиническое исследование эффективности онколитического вируса (T-VEC) по сравнению с ГМ-КСФ в лечении нерезектабельной меланомы IIIВ/С и IV стадий

Robert Hans Ingemar Andtbacka et al. *OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIВ/С and IV melanoma.* J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA9008)

Введение

T-VEC – это онколитическая иммунотерапия посредством вируса простого герпеса I типа, который селективно реплицируется в опухоли и продуцирует ГМ-КСФ для усиления системного противоопухолевого иммунного ответа. OPTiM – это рандомизированное клиническое исследование III фазы по оценке эффективности T-VEC по сравнению с ГМ-КСФ у больных нерезектабельной меланомой с региональными или отдаленными метастазами. Здесь представлены первичные результаты первого исследования III фазы по оценке эффективности онколитической иммунотерапии.

Методы

Критерии включения больных: возраст ≥18 лет; ECOG ≤1; нерезектабельная меланوما IIIВ/С или IV стадий с наличием кожных и подкожных метастазов или метастазов в лимфатические узлы доступных для введения препарата; уровень ЛДГ ≤1,5 значений; ≤3 висцеральных метастазов (кроме легкого) при размерах не более 3 см. Пациенты были рандомизированы в отношении 2:1 для внутриопухолевого введения T-VEC (начала ≤ 4 мл x108 БОЕ/мл, через 3 недели ≤ 4 мл x108 БОЕ/мл каждые 2 недели) или подкожного введения ГМ-КСФ (125 мкг/м2 ежедневно, 14 дней, каждые 28 дней). Первичной конечной точкой была оценка частоты длитель-

ных ответов (ДО): полных или частичных ответов продолжительностью ≥6 месяцев, развившихся в течение 12 месяцев с момента начала терапии. Ответы оценивались слепым образом при помощи модифицированных критериев ответа ВОЗ центральной командой. Проведен запланированный промежуточный анализ общей выживаемости (ключевая вторичная конечная точка).

Результаты

Рандомизировано 436 больных (ITT): 295 (68%) в группу T-VEC и 141 (32%) в группу ГМ-КСФ. 57% больных были мужского пола; медиана возраста – 63 года. Распределение по стадиям: IIIВ/С – 30%, IVM1a – 27%,

IVM1b – 21%, IVM1c – 22%. Частота объективных ответов при лечении T-VEC составила 26% (95%ДИ: 21%, 32%) с 11% ПО, на фоне ГМ-КСФ – 6% (95%ДИ: 2%, 10%) с 1% ПО. Частота ДО на фоне T-VEC составила 16% (95%ДИ: 12%, 21%) и 2% для ГМ-КСФ (95%ДИ: 0%, 5%), p<0,0001. Распределение ДО по стадиям (T-VEC, GM-CSF) составило для IIIВ/С (33%, 0%), M1a (16%, 2%), M1b (3%, 4%) и M1c (8%, 3%). Промежуточный анализ продемонстрировал тенденцию к более продолжительной ОВ в группе T-VEC; относительный риск 0,79 (95%ДИ: 0,61; 1,02). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были: слабость, озноб и лихорадка. Серьезные НЯ отмечены у 26% боль-

ных на фоне T-VEC и 13% больных на фоне GM-CSF. НЯ 3 степени развились не более чем у 3% больных в обеих группах.

Выводы

T-VEC продемонстрировал статистически достоверное и клинически значимое увеличение частоты ДО по сравнению с ГМ-КСФ у больных с нерезектабельной меланомой IIIВ-IV стадий, а также благоприятный профиль безопасности. Промежуточный анализ свидетельствует о тенденции к увеличению ОВ. T-VEC представляет собой новый потенциальный вариант терапии для больных меланомой с региональными и отдаленными метастазами.

Исследование клинической эффективности и безопасности ламбролизумаба (МК-3475, анти-PD-1 моноклональное АТ) у больных метастатической меланомой (ММ)

Antoni Ribas et al. Clinical efficacy and safety of lambrolizumab (MK-3475, Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9009)

Введение

Рецептор запрограммированной гибели-1 (PD-1) – это ингибирующий ко-рецептор Т-клеток, который может привести к подавлению противоопухолевого иммунного ответа. Ламбролизумаб является гуманизированным моноклональным IgG4 АТ против рецепторов PD-1. В данном исследовании проводится анализ параметров безопасности и клинической активности ламбролизумаба у пациентов с ММ.

Методы

В продолжающееся расширенное исследование Ib фазы включали больных ММ после предшествующей терапии ипилимумабом или без нее. Исследуемый препа-

рат ламбролизумаб вводился внутривенно каждые 2 или 3 недели до наступления прогрессирования заболевания или недопустимой токсичности. Опухолевый ответ оценивался каждые 12 недель при помощи методов визуализации центральной командой последствием иммуноопосредованных критериев и RECIST 1.1. (слепым методом).

Результаты

По состоянию на 1 декабря 2012 года в исследование включены 294 пациента с ММ, в том числе 179 пациентов, ранее получавших терапию ипилимумабом, и 115 – ранее не получавших ипилимумаб. Ламбролизумаб вводился в дозах 10 мг/кг (n=183) или 2

мг/кг (n=111). Предварительные данные после последовательного включения первых 85 пациентов, начавших лечение до 25 апреля 2012 года, которым проведены независимые радиологические обследования, доступные по состоянию на 3 декабря 2012 года, демонстрируют подтвержденную частоту общих ответов (согласно критериям RECIST 1.1) более 35% (совокупный показатель, включающий все схемы и режимы дозирования, а также пациентов ранее получавших и не получавших ипилимумаб). Медиана продолжительности ответа на лечение не была достигнута, т.к. только у двух пациентов исходный ответ был прерван прогрессированием заболевания, при этом продолжитель-

ность подтвержденного ответа колебалась в диапазоне от 28+ до 240+ дней (до 8+ месяцев). Оценка нежелательных явлений по состоянию на 28 сентября 2012 года была проведена среди 133 пациентов, которые начали получать ламбролизумаб до 31 июля 2012 года: утомляемость (22%), сыпь (18%) и зуд (14%) были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с исследуемым препаратом (главным образом, 1-2 степени). Частота нежелательных явлений 3-4 степени, связанных с исследуемым препаратом составила 10%, и 24% НЯ не связанных с ламбролизумабом. Описаны четыре случая пневмонии, связанных с препаратом, все 1-2 степени. Также отмечены связанные с препа-

ратом нежелательные явления 3-4 степени: гипотиреозидизм (n=1) и гипертиреозидизм (n=1).

Выводы

Предварительные данные позволяют предполагать, что ламбролизумаб имеет значительную противоопухолевую активность и хорошую переносимость с контролируемым профилем побочных эффектов у пациентов с ММ, как ранее получавших, так и не получавших терапию ипилимумабом. Эти данные привели к продолжению в настоящий момент международному рандомизированному исследованию ламбролизумаба в сравнении с химиотерапией у пациентов с ММ, получавших ранее терапию ипилимумабом.

Исследование клинической активности и безопасности препарата MPDL3280A - конструированного PD-L1 антитела, у больных местно-распространенной или метастатической меланомой (ММ). Анализ биомаркеров

Omid Hamid et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9010)

Введение

ММ является чувствительным к иммунотерапии заболеванием, при котором встречается гиперэкспрессия PD-L1. MPDL3280A – это человеческое моноклональное антитело, содержащее синтезированный Fc-домен, предназначенный для оптимизации эффективности и безопасности. Мишенью препарата является лиганд - PD-L1. Действие антитела реализуется за счет блокирования связывания PD-L1 с рецепторами, включая PD-1 и B7.1. Исходная противоопухолевая активность, которая наблюдалась во время эскалации дозы, была подтверждена при дальнейшем расширении когорты больных ММ, которые получали MPDL3280A в монотерапии и в комбинации с таргетной терапией.

Методы

Пациенты с любым гистологическим типом ММ получали MPDL3280A, который вводился внутривенно каждые 3 недели до 1 года. Частота объективных ответов (ОО) оценивалась по критериям RECIST1.1. Описанная частота ОО включает полные и частичные ответы (ПО и ЧО, соответственно). Кроме того, инициировано исследование Ib фазы для оценки безопасности и эффективности MPDL3280A в комбинации с вемурафенибом (vem) у пациентов с ММ и наличием мутации BRAF-V600.

Результаты

По состоянию на 10 января 2013 года 45 пациентов с ММ получили лечение в дозах ≤ 1

(n=4), 10 (n=10), 25 (n=20) и 20 мг/кг (n=11) и были оценены по параметрам безопасности. Медиана возраста составила 63 года (в интервале 21-83 года), у 100% пациентов общий соматический статус составил 0-1, 91% пациентам ранее проводили хирургическое лечение и 64% системную терапию. Медиана продолжительности лечения MPDL3280A составила 127 дней (в интервале 1-282 дня). Частота развития нежелательных явлений 3-4 степени, независимо от связи с проводимым лечением, составила 33%, в том числе гипергликемия (7%), повышение показателей АЛТ (7%) и АСТ (4%). Не отмечено ни одного случая пневмонии 3-5 степени. В ходе исследования

не отмечено ни одного случая летального исхода, связанного с проводимым лечением. Показатели эффективности оценены у 35 пациентов с ММ, которые были включены в исследование до 1 июля 2012 года и начали лечение в дозах 1-20 мг/кг. Частота ОО составила 26% (9 из 35 пациентов). Более того, у некоторых пациентов, уменьшение размеров опухоли отмечено уже через несколько дней после начала терапии. 24-недельная выживаемость без прогрессирования составила 35%. У некоторых пациентов отмечена отсроченная противоопухолевая активность после рентгенографического подтверждения прогрессирования заболевания; для всех вышеупомяну-

тых анализов такие случаи учитывались как прогрессирование заболевания. Анализ обязательных к архивации опухолевых образцов показал корреляцию между экспрессией PD-L1 и эффективностью проводимой терапии. Кроме того, у первых трех пациентов, получивших MPDL3280A в комбинации с вемурафенибом, у двух отмечено уменьшение размеров опухоли, а у 1 больного - полный ответ.

Выводы

Терапия MPDL3280A хорошо переносима в монотерапии и вызывает стойкий общий ответ на лечение. Необходимы дальнейшие исследования MPDL3280A, как в монотерапии, так и в комбинированных режимах.

Исследование I/II фазы PD-1 АТ (ниволумаба) в комбинации с пептидной вакциной у пациентов, ранее не получавших терапию ипилимумабом или после прогрессирования заболевания на фоне ипилимумаба

Jeffrey S. Weber et al. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9011)

Введение

Ниволумаб представляет собой IgG4 – полностью человеческое моноклональное антитело, связывающееся с ключевым рецептором PD-1. Препарат активен при метастатической меланоме, почечно-клеточном раке легкого. Ниволумаб применялся вместе с мультипептидной вакциной у больных нерезектабельной меланомой, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне как минимум одного режима терапии по поводу метастатического процесса, и которые ранее не получали ипилимумабом, или было отмечено прогрессирование на фоне ипилимумаба. Целью данного исследования являлась оценка токсичности и переносимости комбинированного режима и проведение корреляционного

иммунологического анализа.

Методы

Три когорты пациентов, положительных по 10 HLA A0201, ранее не получавшие ипилимумаб, были включены в исследование для терапии ниволумабом в дозе 1, 3 или 10 мг/кг. Три дополнительные когорты пациентов, у которых ранее было отмечено прогрессирование на фоне ипилимумаба, получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг: две когорты по 10 пациентов положительные по A0201, у которых ранее на фоне ипилимумаба была отмечена токсичность ≤ 2 степени или дозолимитирующая токсичность 3 степени. В итоге терапию АТ получили 40 пациентов, у которых ранее была отмечена токсичность ≤ 2 степени на фоне ипилимумаба, и которые не были рестрицирова-

ны по HLA. Были собраны образцы опухолевой ткани до лечения, а также образцы клеток периферической крови до и после лечения.

Результаты

Медиана возраста для всех пациентов составила 59 лет; у 76% пациентов – M1c стадия заболевания. Частота ответов оценивалась по RECIST критериям и составила 28% из 34 пациентов, которые ранее не получали ипилимумаб, и 32% из 46 пациентов, у которых ранее было отмечено прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом. Ниволумаб не вызывает характерную лекарственную токсичность, которая отмечалась ранее у пациентов получавших ипилимумаб. Ни в одной из когорт не было отмечено более 1 случая дозолимитирующей

токсичности. У двух пациентов развилась пневмония 3 степени. У трех из десяти пациентов после прогрессирования заболевания на фоне ниволумаба была отмечена стабилизация заболевания или частичный ответ на последующую терапию ипилимумабом. Исследования биомаркеров показали, что повышенный уровень NY-ESO1 и MART-1 специфичных CD8 Т-клеток до начала лечения был ассоциирован с отсутствием ответа ($p < 0,005$ и $< 0,001$), а CTLA-4 положительные CD4 Т-клетки и регуляторные Т-клетки после лечения были повышены у пациентов, которые не ответили на проводимую терапию ($p < 0,01$). Иммуногистохимический анализ образцов опухоли, которые были взяты до начала лечения, показал, что окрашивание PD-L1 было связано с ответом

на лечение, но ответы были также отмечены у пациентов, в образцах опухоли которых не выявлялось окрашивание на PD-L1.

Выводы

Объективный ответ на терапию ниволумабом был достигнут у пациентов после прогрессирования на фоне ипилимумаба, также был отмечен объективный ответ на терапию ипилимумабом у пациентов после прогрессирования на фоне ниволумаба. Оценка CTLA-4 после терапии ниволумабом у пациентов, не ответивших на лечение, позволяет предполагать необходимость изучения последующей комбинированной терапии. Присутствие PD-L1 в опухоли было связано с ответом на лечение, но это не является предсказательным фактором.

Безопасность и клиническая активность ниволумаба (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) в комбинации с ипилимуабом у больных метастатической меланомой (ММ)

Jedd D. Wolchok et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients (pts) with advanced melanoma (MEL). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9012)

Введение

CTLA-4 и PD-1 являются ключевыми иммунными рецепторами. В двух исследованиях III фазы было показано увеличение выживаемости больных ММ на фоне терапии ипилимуабом (anti-CTLA-4), а ниволумаб (anti-PD-1) в исследовании I фазы показал высокую частоту объективного ответа (ОО) – 31% (n=106). PD-1 активируется после ингибирования CTLA-4, а комбинированная блокада CTLA-4/PD-1 продемонстрировала усиление противоопухолевой активности на мышинной модели. Поэтому авторы инициировали первое исследование I фазы для оценки комбинированной терапии ниволумаба с ипилимуабом.

Методы

Больные ММ после ≤3 линий терапии получали внутривенно комбинацию ниволумаба с ипилимуабом каждые три недели всего 4 введения. Далее проводилась мо-

нотерапия ниволумабом каждые 3 недели всего 4 введения (см таблицу). На 24 неделе у пациентов с контролем заболевания и отсутствием дозолимитирующей токсичности комбинированная терапия продолжалась каждые 12 недель до 8 введений. В двух когортах пациентам, которые раньше получали ипилимуаб, была назначена терапия ниволумабом (каждые две недели, всего 48 введений).

Результаты

По состоянию на 6 декабря 2012 года 69 пациентов получили лечение. Авторы сообщили о данных по эффективности комбинированной терапии у 37 пациентов из 1-3 когорт, завершивших лечение (см таблицу); частота ОО составила 38% (95% ДИ: 23-55). В когорте 2 (максимальная переносимая доза) частота ОО составила 47% и у 41% пациентов к 12 неделе отмечено уменьшение размера опухоли на 80% и более (см таблицу), в том числе у не-

Когорта	Ипилимуаб (мг/кг) + ниволумаб (мг/кг)	n ^a	ПО ^b (n)	ЧО ^b (n)	Частота ОО (%) [95% ДИ]	≥80% уменьшение размера опухоли к 12 неделе (%)
1	3 + 0,3	14	1	2	21 [5-51]	4/14 (29)
2	3 + 1	17	3	5	47 [23-72]	7/17 (41)
3	3 + 3	6	0	3	50 [12-88]	0/6 (0)
2a	1 + 3	12	Продолжается			
6	Ранее Ипи + 1	14	Продолжается			
7	Ранее Ипи + 3	6	Продолжается			

которых пациентов отмечен стремительный ответ, быстрое разрешение симптомов заболевания и стойкий полный ответ (ПО). Нежелательные явления, отмеченные на фоне комбинированной терапии, были схожи по характеру (с некоторым увеличением частоты) с таковыми при монотерапии исследуемыми препаратами и в большинстве случаев поддавались терапии иммунодепрессантами. В когорте 3 была превышена максимальная пе-

реносимая доза (дозолимитирующая токсичность: повышение липазы 3-4 степени). На фоне максимальной переносимой дозы нежелательные явления 3-4 степени, связанные с проводимой терапией, встречались у 59% пациентов и включали увеит/хориоидит, колит и обратимые отклонения лабораторных показателей.

Выводы

Ниволумаб и ипилимуаб могут быть назначены в комбиниро-

ванном режиме при управляемом профиле токсичности. Клиническая активность комбинированной терапии превышает ранее полученные данные при изучении монотерапии, а именно уменьшение размера опухоли на ≥80% к 12 неделе отмечена у 30% (11 из 37) пациентов. Планируется исследование III фазы для сравнения режимом дозирования комбинированной терапии и монотерапии каждым из препаратов.

Обновленные данные рандомизированного исследования III фазы BREAK-3: Дабрафениб (DAB) по сравнению с дакарбазином (DTIC) у больных метастатической меланомой (ММ) с мутацией BRAF V600E

Axel Hauschild et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9013)

Введение

Дабрафениб является селективным ингибитором BRAF с доказанной эффективностью при ММ с мутацией BRAF V600E. Первичный анализ данных BREAK-3 (NCT01227889) сравнивает показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных ММ с мутацией BRAF V600E, которые получали терапию дабрафенибом или дакарбазином.

Методы

Ранее было показано, что медиана ВБП для дабрафениба составила 5,1 мес. (Hauschild A, et al. Lancet. 2012;380:358-365). При первичном анализе проводился независимый пересмотр данных. Данные ВБП обновлены в июне 2012 года, когда медиана наблюдения составила 10,5 месяцев для дабрафениба (67% событий по ВБП) и 9,9 меся-

цев для DTIC. Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, в связи с чем, следующий анализ ОВ и безопасности был проведен с учетом данных по состоянию на декабрь 2012 года, и в это время медиана периода наблюдения уже составляла 15,2 мес. (дабрафениб) и 12,7 мес. (DTIC). ВБП пациентов, которые были переведены в группу исследуемого препарата, также была оценена по состоянию на декабрь 2012 года.

Результаты

Относительный риск прогрессирования составил 0,37 [95% ДИ: 0,23; 0,57]; медиана ВБП была 6,9 месяцев в группе дабрафениба и 2,7 месяца – в группе DTIC. В декабре 2012 года 36 из 63 пациентов из группы DTIC были переведены в группу исследуемого препа-

	25 июня 2012		18 декабря 2012	
	Дабрафениб	DTIC	Дабрафениб	DTIC
ОВ, кол-во летальных исходов	55/187 (29%)	21/63 (33%)	78/187 (42%)	28/63 (44%)
Медиана [95% ДИ]	НД [НД; НД]	НД [11,3; НД]	18,2 [16,6; НД]	15,6 [12,7; НД]
Относительный риск [95% ДИ]	0,75 [0,44; 1,29]		0,76 [0,48; 1,21]	

рата; медиана ВБП составила 4,3 месяца [95% ДИ: 4,1; 6,1]. Показатели ОВ представлены в таблице. Четыре наиболее часто встречающихся нежелательных явления в группе дабрафениба включали: гиперкератоз (39%), головную боль (35%), артралгию (35%) и лихорадку (32%). Серьезные нежелательные явления, частота которых составила ≥ 5%,

в группе дабрафениба включали: плоскоклеточную карциному кожи / кератоакантому (10%) и лихорадку (5%).

Выводы

Более длительный период наблюдения подтверждает преимущества дабрафениба перед DTIC по ВБП и частоте ответа. Медиана ОВ в груп-

пе дабрафениба составила 18 мес. и более 15 мес. в группе DTIC. Данные ОВ были искажены вследствие перевода больных из группы дакарбазина в группу дабрафениба, а также проведения последующей терапии после прогрессирования. Влияние последующей терапии будет оценено. Профиль безопасности существенно не изменился.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК И АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ

Определение циркулирующей опухолевой ДНК для мониторинга метастатического рака молочной железы

Sarah-Jane Dawson et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2013; 368:1199-1209

Оценку распространенности опухолевого процесса при метастатическом раке молочной необходимо проводить для определения ответа на лечение, для этого необходимы более совершенные биомаркеры. Ранее широко изучались такие маркеры, как опухолевый антиген 15-3 (СА 15-3) и циркулирующие опухолевые клетки. Однако циркулирующая ДНК в составе бесклеточного субстрата, которая несет специфичные для опухоли изменения (циркулирующая

опухолевая ДНК), активно не изучалась, не проводились сравнения с другими циркулирующими биомаркерами при раке молочной железы.

Авторы исследования сравнили рентгенографические изображения опухолей после определения циркулирующей опухолевой ДНК, СА 15-3 и циркулирующих опухолевых клеток у 30 больных метастатическим раком молочной железы, которым проводилась системная терапия. Для выяв-

ления соматических геномных альтераций использовалось прицельное секвенирование или секвенирование всего генома, также были разработаны персонализированные тесты для количественной оценки циркулирующей опухолевой ДНК в сериях образцов плазмы. Параллельно также проводилось определение уровня СА 15-3 и количества циркулирующих опухолевых клеток.

Циркулирующая опухолевая ДНК была обнаружена у 29 из 30

пациенток (97%), среди больных, у которых были выявлены соматические генетические альтерации; СА 15-3 и циркулирующие опухолевые клетки были обнаружены у 21 из 27 больных (78%) и 26 из 30 больных, соответственно. Определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК продемонстрировало более широкий динамический диапазон и более высокую степень корреляции с распространенностью опухоли, чем при использовании СА 15-3 или циркулирующих опу-

холевых клеток. Среди проведенных анализов самым ранним параметром оценки ответа на лечение у 10 из 19 пациенток (53%) явилось определение циркулирующей опухолевой ДНК.

Предварительный анализ показал, что циркулирующая опухолевая ДНК является информативным, специфичным и высокочувствительным биомаркером по выявлению метастатического рака молочной железы.

Геномный анализ циркулирующей ДНК бесклеточного субстрата выявляет скрытые микрометастазы при раке молочной железы

Shaw JA et al. Genomic analysis of circulating cell-free DNA infers breast cancer dormancy. *Genome Res.* 2012 Feb;22(2):220-3.

Биомаркеры для мониторинга скрытых микрометастазов при раке молочной железы по-прежнему четко не определены. Авторы настоящего исследования предположили, что геномный анализ циркулирующей ДНК (цДНК) выделенной из плазмы крови может послужить основой для выявления и мониторинга рака молочной железы.

При помощи тестовой системы

Affymetrix SNP 6.0 нами был проанализирован 251 геном для определения количества генетических вариаций и частоты потери гетерозиготности в 138 образцах цДНК при первичной опухоли и нормальной лейкоцитарной ДНК у 65 больных раком молочной железы и 8 здоровых женщин. Конкордантность при совпадении нуклеотидов в генетической последовательности при однонуклеотидном

полиморфизме в парных образцах цДНК и лейкоцитарной ДНК позволяет различать больных раком молочной железы и здоровых женщин ($P < 0,0001$), а также больных до хирургического лечения и больных после хирургического и лекарственного лечения ($P = 0,0016$). Важно, что данный анализ позволяет различать нелеченых больных от здоровых добровольцев контрольной группы, в связи с чем,

специфичность изменений цДНК предполагает их клиническую значимость. Высокий уровень фокальной амплификации ДНК был выявлен в некоторых хромосомах при парном сравнении опухоли и цДНК, в некоторых случаях были обнаружены потенциально онкогенные мутации USP17L2 (DUB3), BRF1, MTA1 и JAG2. Примечательно, что у 50 больных, находящихся под наблюдением после лечения,

были выявлены специфические изменения в цДНК, которые характеризовали первичную опухоль, несмотря на отсутствие клинических проявлений болезни при длительном наблюдении (до 12 лет).

Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности применения данного анализа цДНК для выявления рецидива рака молочной железы у больных после лечения.

Циркулирующая ДНК бесклеточного субстрата является многообещающим маркером метастазирования рака молочной железы в региональные лимфатические узлы

Agostini M. et al. Circulating cell-free DNA: a promising marker of regional lymphonode metastasis in breast cancer patients. *Cancer Biomark.* 2012;11(2-3):89-98.

Еще одно исследование было проведено у больных раком молочной железы, которые ранее не получали лечения, с целью:

(1) определения корреляции уровня цДНК в плазме с распространенностью опухоли на ранних стадиях, (2) определения частоты метилирования трех генов - RASSF1A, MAL и SFRP1, (3) определения клинической значимости изменения уровня цДНК и метилирования генов мишеней в плазме.

В исследовании приняли участие 39 пациенток (медиана возраста состави-

ла 64 года; в диапазоне от 36 до 90 лет) с впервые установленным диагнозом рака молочной железы, которым было выполнено хирургическое лечение, и 49 здоровых женщин (контрольная группа без опухоли молочной железы). Уровень цДНК измеряли при помощи количественной полимеразной цепной реакции бета-глобина в режиме реального времени. На основе количества ALU повторов цДНК оценивалась, как полная (фрагменты 115 пар азотистых оснований, ALU115) или опухолевая (фрагменты 247 пар азоти-

стых оснований, ALU247). Оценивали взаимосвязь между количеством ALU247 и ALU115 повторов, отношением ALU247/115 и патоморфологическими характеристиками опухоли. При помощи количественной полимеразной цепной реакции оценивали статус метилирования трех генов (RASSF1A, MAL, SFRP1) в цДНК плазмы здоровых доноров и больных раком молочной железы. Также определяли диагностическую значимость этих изменений поскольку при раке молочной железы эти гены часто

метилированы.

Исходный уровень цДНК был значительно выше у больных раком, а количество ALU247 повторов было самым точным маркером цДНК, позволяющим дифференцировать больных раком и здоровых добровольцев. Уровень цДНК с повторами ALU247 был значительно и достоверно выше при увеличении размеров первичной опухоли и поражении региональных лимфатических узлов. Кроме того, при метилировании хотя бы одного из исследуемых генов, у больных был по-

вышен уровень цДНК с ALU115 повторами ($p < 0,0001$) и ALU247 ($p < 0,0001$).

По наблюдению потенциальным источником опухолевых цДНК с ALU247 повторами может быть некроз опухолевых клеток. Таким образом, цДНК с ALU247 и метилирование генов (RASSF1A, MAL и SFRP1) являются фенотипическими признаками, характеризующими биологические особенности опухоли.

Субанализ биомаркеров в клиническом исследовании III фазы препарата T-DM1 в лечении HER2-позитивного метастатического рака молочной железы

В исследовании EMILIA отмечена более продолжительная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования на фоне терапии препаратом T-DM1 по сравнению с лапатинибом в комбинации с капецитабином у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы.

При субанализе биомаркеров у больных с высоким уровнем экспрессии мРНК HER2 отмечено еще большее увеличение общей выживаемости на фоне терапии T-DM1. Эффективность лечения лапатинибом с капецитабином у пациентов с мутацией PIK3CA в комбинации была ниже, чем при лечении больных с диким типом PIK3CA. Мутация PIK3CA не оказывала влияния на эффективность T-DM1, что вероятно обусловлено уникальным механизмом действия T-DM1, позволяющим преодолевать резистентность, обусловленную мутацией. Данные были представлены доктором Хосе Базелга, главным специалистом Мемориального Онкологического центра Слоан-Кеттеринг в Нью-Йорке США во время ежегодного конгресса Американской ассоциации по исследованию рака, который проходил в Вашингтоне с 6 по 10 апреля 2013 года.

EMILIA было ключевым исследованием III фазы, которое показало, что T-DM1 увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования при менее выраженной токсичности у больных с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали терапию трастузумабом и таксанами, по сравнению с лапатинибом в комбинации с капецитабином. Кроме того, это исследование

доказало, что новый класс лекарств - конъюгат антитела с химиопрепаратом - может помочь пациентам.

Конъюгат T-DM1 антитела с химиопрепаратом сохраняет механизм действия трастузумаба, который включает ингибирование HER2 и прерывание сигнального пути, а также обеспечивает доставку цитотоксического агента DM1 непосредственно в HER2-позитивные опухолевые клетки. Активирующие мутации PIK3CA могут приводить к резистентности к анти-HER2 терапии, поэтому в данном биомаркерном исследовании изучалась взаимосвязь эффективности лечения с экспрессией мРНК HER2 в опухоли или статусом мутации PIK3CA.

Те же образцы опухоли, собранные для анализа экспрессии HER2, были использованы для определения мРНК HER2 методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также статуса мутации PIK3CA (при дополнительном согласии) с использованием готового лабораторного набора по определению мутации PIK3CA.

Медианы показателей концентрации мРНК и частоты мутации PIK3CA были одинаковы в обеих лечебных группах и не противоречили ранее полученным данным. T-DM1 продемонстрировал увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования больных по сравнению с лапатинибом в комбинации с капецитабином во всех подгруппах биомаркерного исследования. Риск смерти в группе пациентов с высоким уровнем опухолевой мРНК HER2 был ниже. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов, которые

получали лапатиниб в комбинации с капецитабином, была менее продолжительна при наличии мутации PIK3CA, однако наличие этой мутации не влияло на эффективность лечения T-DM1.

В соответствии с данными предыдущего анализа исследователи обнаружили, что у всех пациентов, которым проводили терапию T-DM1, отмечено значительное увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с лапатинибом в комбинации с капецитабином (9,6 мес. против 6,4 мес. для выживаемости без прогрессирования и 30,9 мес. против 25,1 мес. для общей выживаемо-

сти, соответственно).

Эффективность лечения препаратом T-DM1 была выше у пациентов с более высоким уровнем экспрессии HER2 в опухоли по сравнению с больными, у которых HER2 экспрессировался менее активно, при этом общая выживаемость в подгруппах составила 34,1 мес. и 26,5 мес., соответственно. У больных с высоким уровнем экспрессии HER2 в опухоли, которые получали лечение T-DM1, отмечено снижение риска смерти на 47% по сравнению с больными, которые получали лапатиниб в комбинации с капецитабином.

Исследователи также оценивали влияние мутации гена PIK3CA на эф-

фективность лечения. Согласно полученным данным, у больных раком молочной железы с экспрессией HER2 при наличии мутации PIK3CA в опухоли стандартная анти-HER2 терапия трастузумабом менее эффективна по сравнению с больными, у которых эта мутация в опухоли отсутствует. Однако при терапии препаратом T-DM1, статус мутации PIK3CA не оказывал существенного влияния на выживаемость без прогрессирования.

Исследователи надеются, что полученные данные могут помочь в идентификации панели молекулярных характеристик опухоли, которые можно будет использовать при выборе терапии.

БОЛЬШАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

22-24 января 2014
Москва

С участием профессора Martine Piccart в качестве сопредседателя и лектора

Комбинация доцетаксела с цисплатином может быть эффективней комбинации доцетаксела с капецитабином у пациентов с тройным негативным раком молочной железы

Комбинированная химиотерапия доцетакселом и цисплатином может быть эффективней комбинации доцетаксела с капецитабином в первой линии терапии пациенток с метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Данные небольшого, но показательного исследования были опубликованы 5 мая 2013 года в журнале «Анналы онкологии» коллективом авторов из Института рака Китайской академии медицинских наук, расположенного в Пекине.

В рандомизированном исследовании 2-й фазы авторы сравнили 2 режима химиотерапии у пациенток с метастатическим ТНРМЖ, не получавших ранее химиотерапевтического лечения по поводу распространенного РМЖ. В качестве неoadъювантной или адъювантной химиотерапии они могли получать антрациклины. Первой группе пациенток (n=27) назначался доцетаксел в дозе 75 мг/м² в комбинации с цисплатином 75 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели. Второй группе (n=26) – доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день и капецитабин 1000 мг/м² per os с 1 по 14 дни каждые 3 недели. Химиотерапия продолжалась максимально до 6 циклов. Первичной целью исследования стало определение частоты объективных ответов, вто-

ричной – выживаемости без прогрессирования (PFS), общей выживаемости (OS) и безопасности исследуемых режимов химиотерапии.

Частота объективных ответов при комбинации доцетаксел+цисплатин составила 63% по сравнению с 14% при комбинации доцетаксел+капецитабин (p=0,001) (таб.1).

Медиана PFS для пациенток, получавших комбинацию доцетаксел+цисплатин, составила 10,9 мес. (95% ДИ 2,2-19,8 месяца), что в два раза превысило медиану выживаемости пациенток, получавших комбинацию доцетаксел+капецитабин, составившую 4,8 мес. (95% ДИ 3,0-6,7 месяца). Относительный риск прогрессии заболевания был на 71% выше в группе доцетаксел+капецитабин (OR=0,29; 95% ДИ 0,14-0,57). Различия между группами были статистически значимыми (p<0,001) (рис.1). Медиана OS также была статистически значимо выше в группе пациенток, получавших доцетаксел+цисплатин (32,8 мес. против 21,5 мес., OR=0,41, ДИ 0,18-0,92, p=0,027).

В общем, оба режима химиотерапии переносились хорошо. Не было зафиксировано ни одной смерти, связанной с химиотерапией. Как и ожидалось, частота ней-

тропении первой и второй степени, рвоты была выше при комбинации доцетаксела с цисплатином.

Таким образом, было показано явное преимущество комбинации паклитаксел+цисплатин в первой линии терапии у женщин с распространенным ТНРМЖ. Однако в группе доцетаксел+цисплатин статистически значимо преобладали опухоли с 3 степенью злокачественности (p=0,014), что могло

повлиять на частоту объективных ответов. Для получения надежных результатов необходимо проведение более масштабных исследований.

Источник: Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2013 May; 24(5): 1219-25.

Таблица 1. Частота ответов в зависимости от режима химиотерапии

	доцетаксел + цисплатин (n=27)		доцетаксел + капецитабин (n=26)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Полный ответ	3	11,1	0	0
Частичный ответ	14	51,9	4	15,4
Стабилизация заболевания	5	18,5	12	46,2
Прогрессирование заболевания	5	18,5	10	38,5
Частота объективных ответов	17	63,0	4	15,4

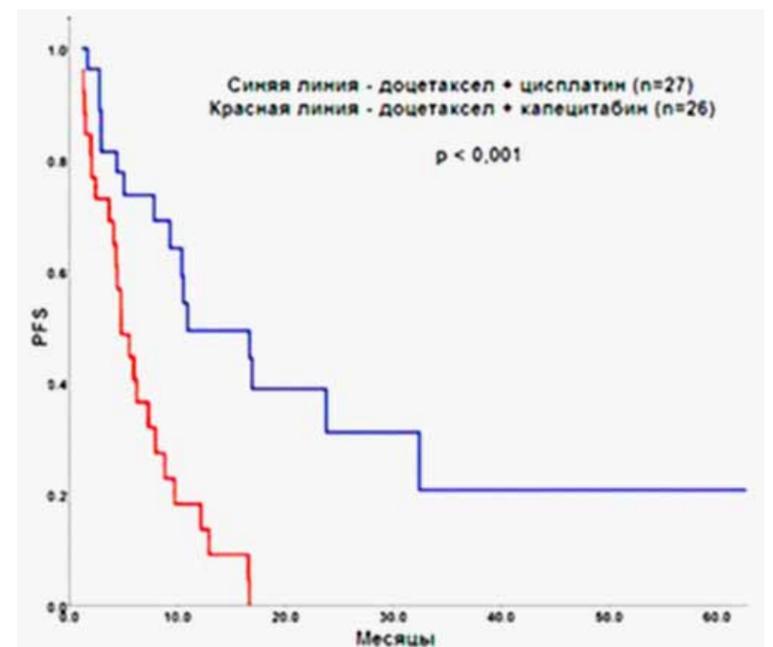


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования (PFS).

Пеметрексед и эрлотиниб обладают одинаковой эффективностью во II-III линии лечения больных немелкоклеточным раком легкого, среди которых не проводился отбор по мутации EGFR

Пеметрексед и эрлотиниб обладают одинаковой эффективностью для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получивших ранее первую или вторую линию терапии. Результаты исследования были опубликованы 9 мая 2013 года в журнале «Рак» коллективом авторов под управлением профессора Василиса Георгулиаса из Центрального университетского госпиталя, расположенного в городе Ираклион (Крит, Греция).

Многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы стало первым в своем роде, в которое было включено 357 пациентов с IIВ и IV стадиями НМРЛ исключительно европеоидной расы. Ранее подобные исследования проводились с включением пациентов азиатской расы. Пациенты были разделены на две группы в соотношении 1:1.

Первая группа получала однократно пеметрексед в дозе 500 мг/м² в/в за 1 час каждые 21 день; максимально проводилось 6 курсов химиотерапии. Вторая – эрлотиниб в дозе 150 мг/м² p.o. ежедневно до момента прогрессирования заболевания. Первичной целью исследования стало определение и сравнение времени до прогрессии опухоли (ТТР) между группами. Вторичной – сравнение выживаемости без прогрессирования (PFS), общей выживаемости (OS), частот объективного ответа опухоли и безопасности терапии.

При схожих медианах наблюдения, составивших около 28 меся-

цев, прогрессия заболевания была зарегистрирована у 150 (90%) из 166 пациентов, получавших пеметрексед, и у 153 (92%) из 166 получавших эрлотиниб. Статистически значимых различий между группами при оценке ТТР, которая составила в группе пеметрекседа 3,0 мес. и в группе эрлотиниба 3,9 мес., найдено не было (p=0,195). Медианы PFS и OS также значимо не отличались между группами.

Показатели медианы PFS составили 2,9 мес. против 3,6 мес. (p=0,136), медианы OS – 10,1 мес. против 8,2 мес. (p=0,986) для групп пеметрекседа и эрлотиниба соответственно.

Плоскоклеточный рак был диагностирован у 36% пациентов, включенных в исследование. У пациентов с плоскоклеточным вариантом НМРЛ, получавших эрлотиниб, показатели ТТР были значимо выше, чем в группе получавших пеметрексед, и составили 4,1 мес. против 2,5 мес. соответственно. Это различие выглядит удивительным, если учитывать факт, что мутация гена EGFR чаще встречается при аденокарциномах.

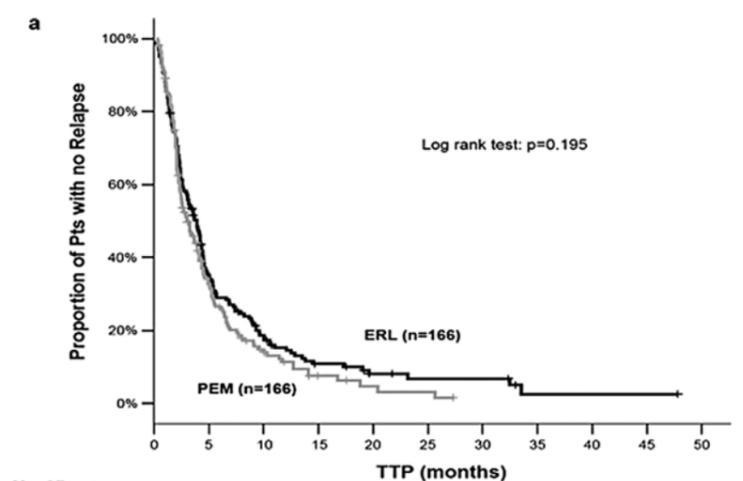
Частота нахождения мутации гена EGFR в опухолях составила примерно 9% среди 123 обследованных пациентов. Различий в частоте объективных ответов, ТТР и OS между исследуемыми группами в зависимости от EGFR статуса опухоли найдено не было, что неудивительно, учитывая небольшие размеры сравниваемых групп. Од-

нако в группе эрлотиниба у пациентов, имевших мутацию EGFR, в 4 раза чаще отмечался объективный ответ опухоли на терапию (p=0,042) и более высокие показатели медиан ТТР (9,6 мес. против 2,9 мес., p=0,104) и OS (23,0 мес. против 9,7 мес., p=0,064).

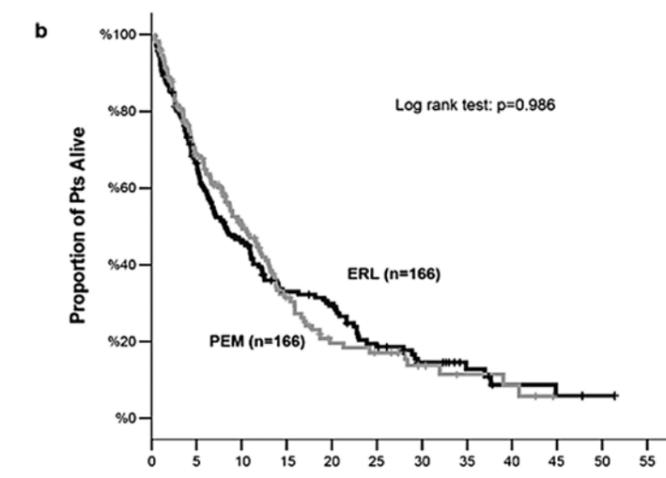
Частота выявления мутации гена KRAS у 109 обследованных пациентов составила примерно 28%. У пациентов с мутацией KRAS, получавших пеметрексед, медиана выживаемости была значимо выше, чем у пациентов, получавших эрлотиниб (p=0,009). В группе эрлотиниба пациенты с мутацией KRAS имели худшие показатели медианы OS (3,9 мес. против 11,9 мес., p=0,001).

Таким образом, определение EGFR- и KRAS-статуса опухоли является важным для грамотного выбора 2-й или 3-й линии терапии у пациентов с НМРЛ. Бесплатное определение EGFR- и KRAS-статуса опухоли у пациентов с НМРЛ на территории Российской Федерации возможно в рамках программы «Совершенствования молекулярно-генетической диагностики в РФ».

Источник: Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer.* 2013 May 9. doi: 10.1002/cncr.28132.



No of Pts at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Erlotinib	166	55	28	13	7	5	5	1	1	1	
Pemetrexed	166	47	18	6	3	2	0	0	0	0	



No of Pts at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Erlotinib	166	104	67	43	36	21	13	7	3	2	1	
Pemetrexed	166	102	63	31	16	13	7	4	3	0	0	

Онкологи недооценивают возможность резекции метастазов в печень при колоректальном раке

Онкологи склонны недооценивать возможность резекции изолированных метастазов в печень при колоректальном раке. Следовательно, часть пациентов с потенциально удалимыми метастазами не рассматриваются в качестве кандидатов для хирургического лечения. Результаты исследования, отражающие эти выводы, были представлены 15 марта 2013 года Майклом Чоти и соавторами из института Джона Хопкинса на 18-м ежегодном конгрессе Национальной онкологической сети (NCCN).

Радикальное хирургическое лечение, подразумевающее удаление всех видимых опухолевых очагов, является жизнеопределяющей стратегией лечения пациентов с изолированными метастазами в печень при колоректальном раке (ИМПКР). Выполнение резекции

метастазов в печень у этой группы пациентов приводит к значимому продлению жизни или даже к излечению заболевания.

Авторы провели опрос среди 190 практикующих онкологов в США с опытом лечения подобных пациентов от 5 до 35 лет, оказывающих помощь в среднем 15 пациентам в месяц с диагнозом колоректальный рак. Им были представлены 10 наборов компьютерных томограмм при метастатическом поражении печени колоректальным раком. Опрашиваемые должны были оценить возможность хирургического удаления метастазов в каждом из 10 случаев и выбрать одно из 3 окончательных заключений о возможности выполнения полной резекции (R0) метастазов печени: резектабельные, потенциально резектабельные после проведения хими-

отерапии и абсолютно нерезектабельные метастазы. Также их попросили определить, кто из пациентов нуждается в дополнительной консультации хирурга, специализирующегося в области хирургии печени. Заключение онкологов сравнили с заключениями 3 экспертов по вопросам хирургического удаления метастазов печени.

Проанализировав все случаи, эксперты пришли к заключению, что у 8 пациентов метастазы в печень были резектабельными, у одного – потенциально резектабельными и еще у одного нерезектабельными. Заключение опрашиваемых онкологов совпало с заключениями экспертов лишь в 37% случаев. Заключение о резектабельности метастазов совпало только в 34% случаев. При этом на дополнительную консультацию к хирургам он-

кологи направили бы лишь 50% пациентов, у которых, по данным экспертов, имелась возможность выполнить полную резекцию метастазов. Расхождения в заключениях между опрошенными онкологами и экспертами увеличивалось в зависимости от размеров метастазов ($p=0,002$), их количества ($p<0,0001$) и наличия метастазов в обеих долях печени ($p<0,0001$).

Со слов Майкла Чоти, онкологи ошибались с определением резектабельности даже в самых очевидных случаях. Так, экспертами были определены 3 случая ИМПКР, при которых возможность резекции метастазов в печени была наиболее очевидной. Однако в каждом отдельном случае с ними согласились соответственно 89%, 64% и 63% опрошенных онкологов. По данным компьютерной томографии во всех этих трех случаях метастазы локализовались только в одной доле печени, и их количество не превышало двух. Около 50% онкологов определили эти метастазы как потенци-

ально резектабельные после проведения химиотерапии. Приблизительно 40% онкологов рассматривали их как нерезектабельные и после проведения химиотерапии.

Майкл Чоти отмечает, что даже при росте информированности о преимуществе комплексного лечения потенциально излечимых пациентов с ИМПКР, наличии соответствующих рекомендаций NCCN среди врачей сохраняется непонимание относительно того, как определяется резектабельность метастазов, кому из пациентов необходима консультация хирурга и проведение предоперационной химиотерапии. Он считает, что решение этих вопросов возможно после целенаправленного обучения онкологов.

Источник: Choti M, Green M, Wong S, et al. Medical oncologists' assessment of resectability in patients with liver-limited metastatic colorectal cancer. NCCN 2013 annual conference. Abstract AB2013-3. March, 152013.

Дабрафениб (Tafinlar) и Траметиниб (Mekinist) – два новых препарата, одобренные FDA для лечения пациентов с меланомой

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 29 мая 2013 года одобрило применение Дабрафениба (Tafinlar) и Траметиниба (Mekinist) для лечения пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи. Эти препараты возможны к применению только после процедуры генетического тестирования опухоли, подтверждающей наличие мутации V600E или V600K в гене BRAF. Оба препарата были разработаны компанией ГлаксосмитКляйн, оба принимаются перорально в виде монотерапии, но имеют разные механизмы действия.

Дабрафениб (Tafinlar) является ингибитором BRAF. Он одобрен для лечения пациентов с метастатической меланомой, опухолевые клетки которых несут мутацию V600E в

гене BRAF. Он позиционируется как препарат следующего поколения, но входящего в тот же класс, что и Вемурафениб (Zelboraf), зарегистрированного FDA в ноябре 2011 года. Траметиниб (Mekinist) ингибирует тирозинкиназы MEK1/2 и является первым официально зарегистрированным препаратом этого класса. Траметиниб был одобрен для лечения пациентов с распространенной меланомой, опухолевые клетки которых несут мутации V600E или V600K гена BRAF.

Для определения обеих мутаций V600E и V600K в гене BRAF у пациентов с меланомой FDA одобрило проведение диагностического теста THxID BRAF Kit, разработанного компанией bioMérieux. Только при подтверждении наличия одной из мутаций BRAF возможно назначе-

ние этих препаратов, в зависимости от их точки приложения.

Основанием для включения в клиническую практику Дабрафениба (Tafinlar) стали результаты рандомизированного исследования 3-й фазы с кодовым названием BREAK-3, опубликованные 28 июля 2012 года в журнале «Ланцет», в котором сравнивались два режима терапии у пациентов с метастатической меланомой: монотерапия дабрафенибом ($n=187$) против монотерапии дакарбазином ($n=63$). Было показано, что у пациентов, получавших дабрафениб, медиана выживаемости без прогрессирования была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими дакарбазин (5,1 мес. против 2,7 мес.; $p<0,0001$).

Наиболее серьезными нежела-

тельными явлениями на фоне приема Дабрафениба стали: повышение риска развития плоскоклеточного рака, лихорадка с падением АД, тяжелые ознобы, дегидратация, почечная недостаточность и повышение сахара крови, требующее назначения противодиабетических средств. Наиболее частыми нежелательными явлениями стали: гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, папилломы кожи, потеря слуха.

Основанием для одобрения Траметиниба (Mekinist) стали результаты клинического исследования 3-й фазы METRIC, опубликованные 12 июля 2012 года в «Медицинском журнале Новой Англии». После сравнения двух режимов монотерапии траметинибом ($n=214$) с монотерапией дакарбазином ($n=108$), было продемонстрировано стати-

стически значимое повышение медианы выживаемости без прогрессирования пациентов, получавших траметиниб (4,8 мес. против 1,4 мес.; $p<0,001$).

Серьезные нежелательные явления на фоне приема Траметиниба наблюдались в виде сердечной недостаточности, воспаления легких, инфекций кожи, потери зрения. Среди нежелательных явлений чаще встречалась сыпь, диарея, периферические отеки, инфекции кожи.

Несмотря на одобрение указанных препаратов FDA, основными проблемами при их использовании являются малая по длительности продолжительность ответа, составляющая в среднем 5-6 месяцев, а также достаточно высокая токсичность терапии.

Источник: FDA approves two drugs, companion diagnostic test for advanced skin cancer. FDA news release. May 29, 2013.

Динамическое наблюдение за пациентами с I стадией семиномы после этапа оперативного лечения: результаты самого крупного эпидемиологического исследования

Стандартным методом лечения больных I стадией семиномы на первом этапе является проведение орхифуниктоэктомии, однако дальнейшая тактика ведения подобных пациентов до конца не определена. В качестве возможных вариантов рассматривается (и признается большинством рекомендаций) проведение химиотерапии карбоплатином, лучевая терапия или динамическое наблюдение.

Результаты исследования Метте Мортенсен и соавторов из Копенгагенского университетского госпиталя (Дания) позволили им рекомендовать тактику длительного наблюдения за большинством таких пациентов. Результаты исследования, отражающего их точку зрения, будут представлены 1-го июня 2013 года на очередном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго.

На сегодняшний день авторы обладают данными самого крупного популяционного эпидемиологи-

ческого исследования в национальном масштабе. Они обработали данные 4683 случаев герминогенных опухолей яичка за период с 1984 по 2007 год и выделили 1822 случая семиномы I стадии, для которых была выбрана тактика наблюдения после проведения хирургического лечения. Медиана наблюдения за больными составила 15,4 года.

У 355 пациентов (19,5%) был зарегистрирован рецидив заболевания после медианы наблюдения, составившей 13,7 месяца. В сроки от 2 до 5 лет рецидив заболевания был выявлен у 72 (4,0%) пациентов и дополнительно у 26 (1,4%) пациентов – после 5 лет наблюдения. Однако большинство больных с рецидивом болезни были излечены при помощи химиотерапии – десятилетняя выживаемость, связанная с опухолью, составила 99,6%, а оставшиеся пациенты (которые были излечены хирургически на первом же этапе) смогли избежать дополнительного лечения и связанных с ним осложнений.

Неблагоприятными факторами риска рецидива заболевания после одно- и многовариантного статистического анализа стали инвазия опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды, размеры опухоли более 4 см и концентрация сывороточного бета-хорионического гонадотропина свыше 200 МЕ/л ($p<0,01$). При одновариантном анализе (но не при многовариантном) статистически значимым неблагоприятным фактором риска рецидива семиномы стало распространение опухоли на сеть яичка.

Таким образом, более 80% пациентов с семиномой I стадии в этом исследовании смогли избежать лучевой терапии или химиотерапии, а от прогрессирования погибли лишь 10 (0,4%) пациентов, т.е. для предотвращения одной смерти от прогрессирования болезни понадобилось бы проводить лучевую терапию или химиотерапию 180 больным. Однако к результатам данного исследования необходимо относиться с определенной долей настороженности, т.к. ди-

намическое наблюдение за подобными больными предусматривает достаточно интенсивные обследования на протяжении длительного времени, что подразумевает наличие необходимой технической базы и сотру-

дничества со стороны пациента.

Источник: Mortensen M, Gundgaard M, Lauritsen J, et al. A nationwide cohort study of surveillance for stage I seminoma. ASCO 2013 annual meeting. Abstract 4502. 2013 Jun 1.



В Ульяновске успешно прошла ОШО-RUSSCO «Таргетная терапия-2013»

«ФИНАНСОВАЯ ТОКСИЧНОСТЬ» ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Р.Т. Абдуллаев, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Из сфер экономики и политики в активный лексикон онкологов США перешел новый термин – «финансовая токсичность» (financial toxicity), под которым понимают выраженные в денежных единицах финансовые потери пациента, связанные с противоопухолевым лечением. Такие потери могут приводить к страданиям пациента, сравнимым с физическими страданиями, и к ухудшению результатов лечения. Новую и сложную для понимания тему подняли Юсуф Зафар и Эми Эбернети из Института рака в Дареме (Северная Каролина, США), опубликовав 15 февраля и 15 апреля 2013 года в журнале «Онкология» статью, раскрывающую в двух частях эту актуальную проблему. В первой части они рассматривают влияние, оказываемое «финансовой токсичностью» на пациента, во второй – комплекс мероприятий, направленных на ее преодоление.

Стоимость лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в США является одной из самой высокой, уступая первое место сердечно-сосудистым заболеваниям. Вместе с ростом эффективности терапии опухолей отмечается рост ее стоимости, а значит и рост затрат пациента на противоопухолевое лечение. Основными причинами этого явления стали старение населения, увеличение количества пациентов, имеющих доступ к лечению, инновации и чрезмерный необоснованный рост стоимости лекарственных средств и медицинских услуг.

Улучшение доступности и качества медицинских услуг в США привело к росту средней продолжительности жизни населения. Все большее количество людей доживают до старости, и именно в этот период жизни человек имеет наиболее высокий риск развития злокачественных опухолей, в результате чего все большее количество людей заболевает злокачественными новообразованиями, которые необходимо лечить. В связи с развитием все менее токсичных методов противоопухолевой терапии и улучшением качества сопроводительной терапии возросло количество пациентов пенсионного возраста, которым доступно проведение эффективной противоопухолевой терапии. Но за инновационные методы лечения приходится платить, и в настоящий момент мы действительно можем наблюдать за беспрецедентным ростом цен противоопухолевого лечения. В большинстве случаев в США часть финансового бремени по обеспечению терапии падает и на пациента (его семью), что предусматри-

вается условиями страховки. К примеру, стоимость противоопухолевых препаратов для лечения HER2-позитивного рака молочной железы уже сейчас составляет около 10 тысяч долларов на месяц терапии. При этом издержки общества на лечение и профилактику онкологических заболеваний продолжают расти; более того, многие препараты и методики активно используются по показаниям, не предусмотренным инструкцией – «off-label».

Но что же происходит в реальности с отдельно взятым пациентом? Как рост стоимости противоопухолевого лечения влияет на жизнь человека? На этих главных проблемах личности остановились авторы статьи, рассказывая об истории 67-летней женщины с метастатическим раком молочной железы, имеющей медицинскую страховку. Как же изменилась жизнь этой женщины после постановки диагноза? «Мы не путешествуем; сейчас мы вообще ничего не делаем, потому что это 100 тысяч долларов из-за болезни. И это отстой... Что вы прикажете делать, оказавшись между молотом и наковальней?», – спрашивает она. Хотя лечение рака молочной железы является дорогостоящим, медицинская страховка должна покрывать ее расходы. Тем не менее, онкологи все чаще и чаще слышат истории о том, что часть расходов на лечение пациенты покрывают за свой счет. Почему стала возможной такая ситуация?

Ответ на этот вопрос лежит в самой системе медицинского страхования пациентов в США, построенной на теории, которая изначально не предусматривала оплату дорогостоящих видов лечения. Рост расценок на мероприятия, связанных с лечением тяжелых заболеваний, был переложен на плечи самих американцев. Так, стоимость частичного медицинского страхования с 1999 по 2011 гг. выросла на 170%, что значительно превысило скорость роста зарплат за тот же период. Дополнительно были введены многоуровневые формуляры (Tiered Formulary) – списки лекарственных средств, в которых с повышением уровня (а их может быть 4 и даже 5) повышается доля оплачиваемой пациентом стоимости лекарственных препаратов. Интересным является тот факт, что ни врач, ни пациент во время планирования лечения не знают о конечной стоимости лечения, оплачиваемого пациентом. С введением этой системы оплаты количество выданных работникам формуляров для оплаты по третьему

уровню в период с 2000 по 2012 гг. выросло с 27% до 63%. Пациенты со злокачественными новообразованиями больше всего тратили свои деньги на оплату противоопухолевых препаратов. А так как мы видим рост стоимости последних, то, соответственно, увеличились финансовые потери больных. Авторы, ссылаясь на недавнее исследование, показывают, что четверть пациентов с колоректальным раком попадают в «долговую яму», и их средняя задолженность составляет приблизительно 27 тысяч долларов.

Что же происходит с пациентами, когда они не могут оплатить лечение? Часть из них останавливает лечение или прерывает его, что может вести к повышению показателей смертности. Другие начинают больше работать, отказываются от отпусков, чтобы иметь возможность оплатить противоопухолевое лечение. В то же время субъективная сторона влияния на пациента высокой стоимости лечения остается не изученной. Но в одном из проведенных исследований 19% пациентов считают, что высокая стоимость лечения привела к бедственному положению их семей.

Для преодоления проблемы «финансовой токсичности» авторами статьи предлагается провести ряд мероприятий. Прежде всего, врачу онкологу и пациенту необходимо знать о стоимости предстоящего лечения и предстоящих финансовых потерях пациента. Цены должны быть прозрачны для обеих сторон, что дает возможность снизить «финансовую токсичность» за счет совместного обсуждения плана лечения. Однако на этом этапе врач и пациент попадают в острый этический конфликт, когда необходимо выбирать между стоимостью и эффективностью лечения. Авторы статьи отмечают, что они к такому конфликту просто не готовы. Они обращают внимание на исследование, опубликованное в Журнале американской медицинской ассоциации еще в 2003 году, в котором 63% пациентов хотели бы обсудить предстоящие затраты на лечение. Но данные других исследований показывают, что пациенты желают обсудить этот вопрос, но не хотят, чтобы на решение врача о плане лечения оказывала влияние его стоимость.

Некоторые публицисты отмечают, что ряд пациентов неизбежно столкнется с финансовыми затруднениями, когда они больше не смогут оплачивать лечение, и им все равно придется делать выбор между стоимостью и эффективностью

лечения. Иначе они рискуют прервать курс лечения или полностью его прекратить, что приведет к еще худшим последствиям. Для своевременного выявления таких пациентов авторы предлагают использовать электронные формы опросников в режиме реального времени, в которых бы отражались не только симптомы токсичности, такие как тошнота или слабость, но и финансовые затруднения. Выявив последнее, такие пациенты могли бы пройти обследование на тяжелое финансовое положение, при подтверждении которого они могли бы рассчитывать на своевременное вмешательство. Только каким это будет вмешательство, на настоящий момент неизвестно.

Авторы статьи спрашивают: как мы можем помочь этим пациентам? Отвечая на этот вопрос, они не надеются на политические решения, так как принятая политиками законодательная база в последнюю очередь учитывает эффективность здравоохранения США, что позволяет выводить на рынок невероятно дорогие препараты, чьи цены никем не регулируются. Известно, что стратегия фармацевтических компаний в такой ситуации направлена на извлечение максимально возможной выгоды и никак не соотносится с себестоимостью препарата и затратами на исследования его эффективности. Одним из способов снижения «финансовой токсичности» в такой ситуации может стать бойкотирование врачами непомерно дорогих по стоимости препаратов. Авторы отсылают нас к беспрецедентному решению Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк), публично отказавшегося в октябре 2012 года от использования афлиберцепта для лечения рака молочной железы из-за его высокой цены. Результатом такого бойкота стало принятие «Санофи» исторического решения о снижении стоимости афлиберцепта вдвое.

Другой путь решения заключается в создании клинических руководств, где будут учитываться не только эффективность, но также стоимость и рентабельность используемых рекомендаций в клинической практике. По некоторым данным, до 75% дорогостоящих препаратов назначаются по показаниям, не предусмотренным инструкцией, и отказ от назначения препаратов «off-label» может существенно снизить «финансовую токсичность» пациентов. На политическом уровне в сфере здравоохранения следует лоббировать решения, основанные на сравнительных оценках эффективности применяемых медицин-

ских технологий.

Прежде чем говорить о влиянии «финансовой токсичности» на российских пациентов, необходимо помнить о различиях систем здравоохранения РФ и США. Согласно существующему законодательству в РФ медицинская помощь онкологическим больным осуществляется бесплатно; de facto мы знаем, что это не всегда соответствует действительности. Изучение такого явления как «финансовая токсичность» на территории РФ не проводилось, поэтому о распространенности этой проблемы можно только догадываться.

По данным Росстата, уровень бедности в РФ в 2012 году составил 11,2% при прожиточном минимуме в 2012 г. в среднем на 1 человека в IV квартале – 6,705 тыс. рублей. В 2011 году при подсчете распределения населения по величине среднедушевых денежных доходов в месяц выявлено, что 28,8% населения зарабатывали менее 10 тыс. рублей, а доходы 31,8% населения варьировали от 10 тыс. до 19 тыс. рублей. Таким образом, значительное количество населения находится в положении «экономического рабства», понимаемого в том смысле, что заработной платы работающего человека и пенсионных выплат пенсионерам хватает только на оплату жилья, проезда, еды и бытовых нужд, практически исключая возможность накопления денежных средств. Учитывая, что большая часть пенсионеров попадает в группу с доходами менее 10 тыс. рублей в месяц и именно у них выявляется большая часть онкологических заболеваний, можно говорить о том, что большинство больных с онкологическими заболеваниями будут испытывать «финансовую токсичность» при любой дополнительной оплате медицинских услуг из собственных средств. Работающий же человек из числа официально бедных будет испытывать «финансовую токсичность» в любой ситуации с момента открытия больничного листа. Таким образом, проблема «финансовой токсичности» является актуальной и для РФ, что требует ее глубокого изучения.

Источники:

1. Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part I: a new name for a growing problem. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Feb; 27(2): 80-1.
2. Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, Part II: how can we help with the burden of treatment-related costs? *Oncology (Williston Park)*. 2013 Apr; 27(4).

ВЛИЯЕТ ЛИ ФИНАНСОВЫЙ КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?

Р.Т. Абдуллаев, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Финансирование исследований фармацевтическими компаниями или другими спонсорскими организациями не влияет на выводы авторов при публикации результатов клинических исследований. К такому выводу пришли Джованни Бариани с коллегами из Госпиталя Принцессы Маргарет, расположенного в Торонто (Канада), опубликовавшие результаты своей работы в Журнале клинической онкологии 29 апреля 2013 года.

За период с января 2008 г. по октябрь 2011 г. авторы проанализировали 1485 статей, опубликованных в шести наиболее читаемых онкологами журналах, а именно в «Журнале клинической онкологии», «Журнале национального института рака», «Ланцент онкологии», «Анналах онкологии», «Журнале рака» и «Медицинском журнале Новой Англии». Для последующего анализа они отобрали 150 статей, отражающих результаты клинических исследований (КИ) III фазы, а также 140 редакционных заключений, связанных с этими исследованиями. Оказалось, что 78

(52%) КИ полностью или частично финансировались фармацевтической промышленностью, в 82 (54,7%) статьях сообщалось о положительных результатах исследования. Хотя бы один из конфликтов интересов был раскрыт в 103 (68,7%) КИ III фазы и в 71 (47,3%) случае редакционного заключения.

С помощью многовариантного анализа выяснилось, что сам по себе факт публикации результатов III фазы КИ стал единственным значимым фактором, предсказывающим положительное заключение исследования (отношение рисков – ОР=92,2; 95% ДИ 19,7–431,6, $p < 0,001$). Факт финансирования КИ не влиял на выводы авторов при публикации ими положительных результатов (ОР=0,86; 95% ДИ 0,3–2,5, $p = 0,79$). Только один фактор был ассоциирован с положительным заключением редакционных статей – положительное заключение при публикации результатов III фазы КИ (ОР=36,3; 95% ДИ 6,8–194,2, $p < 0,001$). Таким образом, жесткая редакционная политика ведущих онкологических жур-

налов, направленная на раскрытие конфликтов интересов, может вести к снижению влияния спонсорских гонораров на окончательные выводы ученых при публикации ими результатов КИ.

Представление учеными информации о наличии конфликта интересов при публикации результатов КИ в журналах с высоким импакт-фактором стало обыденным явлением для читателей. «Журнал клинической онкологии» одним из первых поддержал инициативу открытия данных авторов об их финансовых гонорарах, полученных в виде грантов, или премий, предоставляемых фармацевтическими компаниями. Было время, когда журнал публиковал диапазон денежных сумм, полученных авторами за участие в КИ, отдавая читателю право на окончательное суждение о достоверности выводов исследования. Однако, кроме декларируемой финансовой составляющей конфликта интересов, нельзя забывать о личной заинтересованности авторов в получении положительных результатов исследований, которые

могут вести к повышению статуса автора в научном мире. Престиж автора влияет на получение будущих грантов, выбор более перспективной работы, что может вести к улучшению его благосостояния.

Дэвид Джонсон, комментируя работу Джованни Бариани и колл., отмечает, что сам процесс раскрытия авторами конфликта интересов является «субоптимальным», несовершенным. Скрытие финансового конфликта интересов входит в первую десятку «грехов» современного ученого. Более того, сам процесс раскрытия позволяет ученому «схитрить», прибегая к стратегиям, известным под названиями «морального лицензирования» и/или «стратегического преувеличения». При стратегическом преувеличении автор склонен преувеличивать результаты исследования в ожидании, что читатель сделает «скидку» на результаты из-за наличия финансового конфликта интереса. Моральное лицензирование происходит в случае, если данные, интерпретируемые автором, являются слишком предубежденными, и, так

как финансовые интересы раскрыты, автор предостерегает читателя («покупатель остерегайся»). Кроме этого, ученые могут прибегать к другим «трюкам», обходя процедуру раскрытия конфликта интереса. Например, отказаться от публикации результатов исследования, как правило, показывающих неэффективность лечения. В это время часть онкологов, надеясь на положительные результаты исследования, могут продолжать назначать препараты «off-label».

Дэвид Джонсон, предостерегая читателей, рекомендует им соблюдать осторожность в оценке новых исследований, внимательно изучать, как были проведены исследования, действительно ли они финансировались фармацевтическими компаниями, и всегда сохранять «здоровый скептицизм».

Источник: *Bariani MG, Ferrari AC, Hoff MP, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Self-reported conflicts of interest of authors, trial sponsorship, and the interpretation of editorials and related phase III trials in oncology. JCO. 2013 Apr 29.*

НАЗВАНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРЕДЛОЖЕННЫХ УЧАСТНИКАМИ КУРСА ICTW-РОССИЯ

ФИО	Учреждение	Город	Название работы
Дешкина Татьяна Игоревна	МНИОИ им. П.А. Герцена	Москва	Определение экспрессии b-тубулина в качестве предиктора эффективности таксанов в адьювантной химиотерапии рака молочной железы.
Игнатова Екатерина	ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН»	Москва	Исследование II фазы по оценке эффективности применения комбинации цисплатина, паклитаксела и доксорубина в неоадьювантном режиме у больных ранним тройным негативным раком молочной железы
Родионова Мария Валерьевна	ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН»	Москва	Рандомизированное мультицентровое исследование «Отказ от лимфодиссекции у больных раком молочной железы старше 65 с негативным статусом аксиллярных лимфоузлов»
Ванесян Анна Спартаковна	«Отдел оценки эффективности и безопасности новых медицинских технологий и методов лечения» ГАЗУ РКВД МЗ РТ	Казань	Оценка эффективности миопластики аксиллярной впадины малой грудной мышцы в профилактике лимфорреи после радикальных операций по поводу рака молочной железы
Дружков Максим Олегович	отделение маммологии Республиканский Клинический Онкологический Диспансер	Казань	Ретроспективное исследование «Оценка эффективности комплексного лечения локальных рецидивов рака молочной железы с учетом молекулярно-биологических свойств рецидивной опухоли».
Скоропад Виталий Юрьевич	ФГБУ МРНЦ Минздрава России	Обнинск	Неоадьювантная пролонгированная химио-лучевая терапия с последующей гастректомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка
Гамаюнов Сергей Викторович	Нижегородская государственная медицинская академия	Н. Новгород	Индивидуализация периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка.
Курченкова Ольга Валерьевна	Челябинский областной клинический онкологический диспансер	Челябинск	Открытое рандомизированное одноцентровое исследование препарата трастузумаб в комбинации с фторпиримидином и цисплатином в сравнении с использованием трастузумаба в комбинации с фторпиримидином и оксалиплатином в качестве терапии первой линии у пациентов с HER 2- положительным прогрессирующим раком желудка.
Лебедев Евгений Геннадьевич	СПб ГБУЗ ГП	Санкт-Петербург	Современные подходы к комбинированному лечению местно-распространенного рака желудка.
Рухадзе Георгий Отарович	ФГБУ МРНЦ МЗ РФ	Обнинск	Клинические и молекулярно-генетические аспекты первично-множественных злокачественных опухолей с локализацией одной из них в желудке
Лебедева Людмила Николаевна	Архангельский клинический онкологический диспансер	Архангельск	Сравнительная оценка адьювантной химиотерапии по схемам фторпиримидин/лейковорин и FOLFOX/XELOX при раке ободочной кишки 2-3 стадии по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области в 2000-2011 г
Космынин Александр Александрович	МГМСУ им. А.И.Евдокимова, кафедра онкологии и лучевой терапии	Москва	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы по оценке лечения препаратом XXX пациентов с колоректальным раком, у которых был достигнут контроль за состоянием заболевания после химиотерапии первой линии.
Тютюнник Павел Станиславович	кафедра онкологии ФПДО ГБУЗ	Москва	Collaboration Group Register for Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy
Кашинцев Алексей Ариевич	«Городская Марининская больница»	Санкт-Петербург	Распространенность мутации в гене BRCA1 среди больных раком поджелудочной железы
Покатаев Илья Анатольевич	ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	Москва	Исследование II фазы по оценке эффективности последовательного применения монотерапии гемцитабином и комбинации оксалиплатина и доксорубина при рецидивах рака яичников с длительностью бесплатинового интервала от 6 до 12 месяцев
Голубенко Алексей Евгеньевич	Орловский областной Онкологический диспансер	Орел	Открытое сравнительное рандомизированное исследование хирургической адекватности и безопасности лапароскопической гистерэктомии с билатеральной аднексэктомией в лечении пациенток с 1А и 1Б стадией аденокарциномы эндометрия.
Базаева Ирина	ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	Москва	Паклитаксел и иринотекан в комбинации с цисплатином в химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки
Шабловская Наталия Евгеньевна	Северо-западный поликлинический комплекс при ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова	Санкт-Петербург	Клинический ответ и показатели качества жизни у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом на фоне терапии ИТК 2-го поколения.
Рудык Андрей Николаевич	отделение реконструктивной хирургии и реабилитации в онкологии Приволжского филиала ГУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина	Казань	Определение эффективности схем комплексного лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага при изолированном поражении лимфоузлов шеи
Клочкова Татьяна Германовна	ФГБУ РНЦХТ МЗ России	Санкт-Петербург	Изучение прогностического значения степени инфицированности ткани предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком предстательной железы
Ворчалов Михаил Михайлович	ГУЗ ЯО КБ №2	Ярославль	Резекция метастазов в комбинации с таргетной терапией против только таргетной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком
Комаров Юрий Игоревич	НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова	Санкт-Петербург	Оценка токсичности и эффективности аутологичной дендритно-клеточной вакцины на основе экспрессии раково-тестикулярных антигенов у больных с мягкотканными саркомами
Андряшкина Ирина Ивановна	ГУЗ Областной онкологический диспансер №2 г. Саратов	Саратов	Исследование сравнительной фармакокинетики и биодоступности, безопасности Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг («ОАО «Фармасинтез», Россия) в сравнении с Кселода®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг («Хоффман Ля Рош», Швейцария) у пациентов с онкологическими заболеваниями
Аушева Татьяна Валерьевна	Отделения опухолей мягких тканей и костей РНИОИ	Ростов-на-Дону	Роль некоторых гуморальных и иммуногистохимических показателей в патогенезе сарком мягких тканей

НОВОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

Материал предоставлен компанией Pfizer

Первый и единственный препарат для лечения ALK-позитивного немелкоклеточного рака лёгкого стал доступен российским пациентам

Препарат Ксалкори® (кризотиниб), выпускаемый компанией Pfizer, был представлен российскому медицинскому сообществу в рамках научно-практической конференции «Персонализированный подход к лечению немелкоклеточного рака легкого», участниками которой стали ведущие российские и зарубежные специалисты-онкологи.

Ксалкори® представляет собой пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы. За счет подавления ALK-гибридного белка он блокирует передачу сигналов в ядро клеток, что приводит к остановке роста опухоли или ее уменьшению. Ксалкори® - первый и единственный препарат для лечения ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), с доказанной высокой эффективностью. Препарат уже признан стандартом терапии пациентов с данным диагнозом. Профиль безопасности и минимальное (по сравнению со стандартной химиотерапией) проявление нежелательных побочных эффектов значительно улучшает качество жизни больных с распространенным и метастатическим НМРЛ.

В приветственном слове председатель конференции, д.м.н., профессор, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Сергей Алексеевич Тюляндин

отметил, что появление такого препарата в России крайне значимо для отечественного здравоохранения, т.к. до сегодняшнего момента в нашей стране отсутствовала эффективная терапия ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) у взрослых пациентов на поздней стадии заболевания.

Согласно статистике, в 2011 году число заболевших раком легкого в России составило 51 013 человек. Из них более, чем у 70% диагностируется III или IV стадия заболевания НМРЛ, при этом показатели 1-летней и 5-летней выживаемости у этих больных были крайне низкими – 20% и 2% соответственно. В своем докладе «Принципы лекарственной терапии больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)» профессор Тюляндин не только привел основные статистические показатели по заболеваемости и смертности от рака легкого в России, но и показал ретроспективу развития методов лечения заболевания, отметив, что единственно верным и эффективным способом является персонализированный подход к терапии НМРЛ, осуществить который теперь позволит новая таргетная молекула – препарат Ксалкори® (кризотиниб).

Более подробно о роли препарата в лечении НМРЛ рассказал в своем докладе «Роль Ксалкори® в лечении ALK-положительного немелкоклеточного

рака легкого» президент Британского общества торакальных онкологов профессор Кеннет О'Бирн (Дублин, Ирландия), который принял участие в конференции с помощью видеосвязи. Профессор детально рассмотрел основные этапы разработки препарата, а также представил слушателям успешные результаты I и II фазы клинических исследований у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ (PROFILE 1001 и PROFILE 1005), которые подтвердили высокую эффективность препарата и позволили в короткие сроки зарегистрировать его в России.

Софи Леман, старший региональный медицинский директор по онкологии компании Pfizer продолжила тему клинических исследований препарата. В докладе «Ксалкори® – первый таргетный препарат, действующий на ALK-мутацию. Перспективы развития» она представила подробный обзор ведущихся в настоящее время исследований. В частности, она рассказала об исследованиях III фазы, в которых действие кризотиниба сравнивается со стандартной химиотерапией 1-й и 2-й линии (PROFILE 1007 и PROFILE 1014), представила дальнейшие перспективы исследований препарата, которые показывают, что Ксалкори® - это мультитаргетный препарат, ингибирующий тирозинкиназы ALK, C-MET, ROS-1.

Практическим опытом лечения

больных НМРЛ с редкими мутациями в России поделился с присутствующими д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина Константин Константинович Лактионов. В своем докладе «Морфология и биология опухоли – основа индивидуализации лечебной тактики больных НМРЛ» он рассказал об опыте создания на базе РОНЦ межклинического центра для лечения таких пациентов, необходимости создания специального регистра больных НМРЛ, указав на существующие проблемы и пути их решения, а также уточнил, что в основе лечения пациентов с этим диагнозом должен лежать междисциплинарный подход.

Два последующих доклада были посвящены проблеме диагностики пациентов с ALK-транслокациями. Евгений Наумович Имянитов - д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной биологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург) остановился на достоинствах, недостатках и чувствительности используемых методов диагностики (FISH-тест, ИГХ, ПЦР) и обратил внимание коллег на то, что только на основании FISH-теста можно говорить о наличии у пациента мутации гена ALK и назначении препарата Ксалкори®. FISH-тест, является «золотым стандартом» в диагностике ALK-транслокаций.

Директор профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) Илья Валерьевич Тимофеев, в свою очередь, поделился с коллегам информацией об уникальной диагно-

стической программе по выявлению пациентов с ALK-транслокациями, создаваемой RUSSCO совместно с компанией Pfizer.

В завершение конференции все участники получили возможность принять участие в научной дискуссии, во время которой любой желающий мог задать вопрос докладчикам и обсудить наиболее заинтересовавшие его темы с коллегами. Участники мероприятия сошлись во мнении, что препарат Ксалкори® - новый этап эры персонализированной медицины в онкологии, а данные, полученные в результате его применения, подтверждают необходимость дальнейшего развития персонализированных подходов к лечению НМЛР. Это не только поможет подбирать максимально эффективную терапию для пациентов, но и позволит использовать препарат для лечения иных онкологических заболеваний.

Литература

Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The Anaplastic Lymphoma Kinase in the Pathogenesis of Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(1):11-23

Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-MET, PF-2341066, Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms. *Cancer Res*. 2007;67:4408-4417.

«Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году» под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва 2012.

Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*, том 22, №3 (85), прил.1.Июль-сентябрь 2011 г.

Эффективность кризотиниба в терапии второй линии у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легких

Реанжировка гена ALK в опухолевых клетках немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) обнаруживается приблизительно у 5% пациентов. Кризотиниб является новым целевым препаратом, ингибирующим тирозинкиназы MET и ALK. По сравнению с химиотерапией назначение кризотиниба при распространенном ALK-позитивном раке легких в качестве второй линии терапии увеличивает выживаемость без прогрессирования, а также частоту объективных ответов со стороны опухоли. Результаты исследования, отражающие эффективность кризотиниба, были опубликованы Алисой Шоу и Ким Дон Ваном с коллегами 1 июня 2013 года в «New England Journal of Medicine».

В рандомизированное сравнительное исследование III фазы было включено 347 пациентов с ALK-позитивным местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, которые получили в первой линии химиотерапию на основе препаратов платины. Большинство пациентов были младше 65 лет, никогда не курили и имели аденокарциному легкого. Реанжировку ALK определяли с помощью флюоресцентной гибридизации in situ (FISH). Пациенты были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы. Первой группе (n=173) перорально назначался кризотиниб по 250 мг дважды в день на протяжении 3-недельного цикла, второй (n=174) – внутривенная химиотерапия с использованием пеметрекседа (n=99) в дозе 250 мг/м² или доцетаксела (n=72) в дозе 75 мг/м² однократно в первый день 3-недельного цикла.

В рамках отдельного исследования пациенты из группы химиотерапии,

у которых регистрировалась прогрессия заболевания, переводились в группу кризотиниба. Первичной целью исследования стало определение PFS, вторичной – определение общей выживаемости (OS), частоты объективного ответа опухоли, безопасности лечения и качества жизни. К моменту проведения статистического анализа медианы наблюдения для группы кризотиниба составили 12,2 мес. и для группы химиотерапии – 12,1 мес.

Медиана PFS для группы кризотиниба составила 7,7 мес. (95% ДИ от 6,0 до 8,8 мес.), для группы химиотерапии – 3,0 мес. (95% ДИ, от 2,6 до 4,3 мес.). Риск прогрессии заболевания или смерти был в 2 раза ниже в группе кризотиниба (отношение рисков – ОР = 0,49; 95% ДИ от 0,37 до 0,64). Различия между группами были статистически значимы (p<0,001). При сравнении PFS по подгруппам кризотиниб показал значимое преимущество в эффективности как в сравнении с пеметрекседом (ОР=0,59; 95% ДИ от 0,43 до 0,80, p<0,001), так и в сравнении с доцетакселом (ОР=0,30; 95% ДИ от 0,21 до 0,43, p<0,001).

Медианы OS между группами сравнения не отличались друг от друга (20,3 против 22,8; ОР=1,02; 95% ДИ, от 0,68 до 1,54; p=0,54). Однако показатели OS еще «не созрели» на момент анализа и были трудно интерпретируемы, т.к. большая часть пациентов из группы химиотерапии после прогрессии заболевания получали кризотиниб, что привело к смешению групп.

Частота ответов опухоли на проводимое лечение была в несколько раз выше при назначении кризотиниба по

сравнению с химиотерапией (p<0,001) (табл.1).

В группе кризотиниба у 28 (16%) пациентов наблюдалось повышение уровня аминотрансфераз до 3-4 степени, 23 (13%) пациента имели нейтропению 3-4 степени, включая 1 пациента с фебрильной нейтропенией. В группе химиотерапии у 33 (19%) пациентов наблюдалась нейтропения 3-4 степени, включая 16 пациентов с фебрильной нейтропенией. Всего умерло 25 (15%) пациентов в группе кризотиниба и 7 (4%) пациентов в группе химиотерапии. По причине прогрессии заболевания погибли 14 пациентов в группе кризотиниба и 3 пациента в группе химиотерапии. В целом нежелательные эффекты терапии чаще развивались в группе кризотиниба, но частота нежелательных эффектов 3-4 степени между сравниваемыми группами не различалась. Качество жизни пациентов было лучше в группе кризотиниба (p<0,001).

Назначение кризотиниба при распространенном ALK-позитивном НМРЛ во второй линии терапии позволяет добиться значительно лучших показателей PFS, частоты объективных ответов опухоли и качества жизни пациентов.

Новость подготовил: Р.Т. Абдуллаев, к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Источник: Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 1.

Pfizer: Создавая вместе здоровый мир

Применяя инновации и используя глобальные ресурсы, Pfizer работает для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать высокие стандарты качества и безопасности проводимых исследований, разработки и производства лекарств для людей и животных. Диверсифицированный портфель продуктов компании включает биологические и низкомолекулярные препараты и вакцины для людей и животных, а также продукцию для здорового питания и ряд хорошо известных во всем мире безрецептурных препаратов. Ежедневно сотрудники Pfizer работают в развитых и развивающихся странах над улучшением профилактики и лечения наиболее серьезных заболеваний современности. Следуя своим обязательствам как ведущей биофармацевтической компании мира, Pfizer сотрудничает со специалистами здравоохранения, государственными органами и местными сообществами с целью обеспечения и расширения доступности надежной, качественной медицинской помощи по всему миру. Вот уже более 160 лет Pfizer старается улучшить жизнь тех, кто рассчитывает на нас. Более подробная информация о компании: www.pfizer.com и www.pfizer.ru.

Таблица 1. Частота ответов опухоли на терапию в исследуемых группах по критериям RECIST

	Кризотиниб (n=173)		Химиотерапия (n=174)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Полный ответ	1	1	0	0
Частичный ответ	112	65	34	20
Стабилизация заболевания	32	18	63	36
Прогрессирование заболевания	11	6	60	34
Невозможно оценить	17	10	17	10
Частота объективных ответов	113	65	34	20

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимур Фрунзе, 16/3, офис 21-22, тел. (499) 245 50 78, email: info@russco.org.

Издается 1 раз в месяц Выпуск 6.2013 – тираж 3000 экз. заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.